

The Allen Translation Service
Translated from German

T8825

22 Pages

(51)

Int. Cl.² C 07C 103/19
C 07c 102/00

(19) FEDERAL REPUBLIC OF GERMANY

[logo]

GERMAN PATENT OFFICE

(11) **PATENT DISCLOSURE 26 24 290**

(21)

File:

P 26 24 290.0

(22)

Application date:

05/31/1976

(43)

Disclosure date:

04/14/1977

(30)

Union priority:

32 33 31 06/02/1975

Hungary

CI-1580

(54)

Title:

New 2-aminocycloalkanecarboxylic acids, their derivatives and a method for their preparation

(71)

Applicant:

Chinolin Gyogyszer es Vegyeszeti Termekok Gyara RT, Budapest

(74)

Representative:

Lotterhos, H.W., Patent Attorney, 6000 Frankfurt

(72)

Inventor:

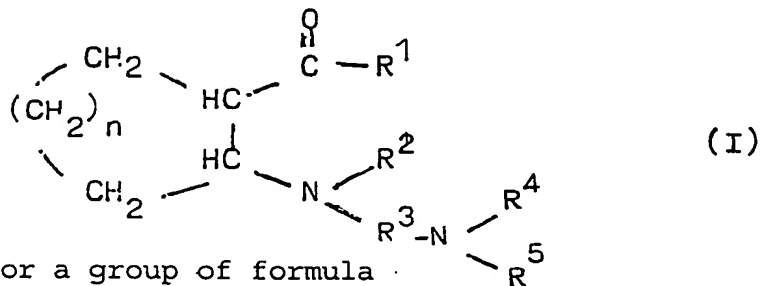
Bernath, Gabor; Gera, Lajos;
Dondos, Gyorgy; Szeged;
Kovacs, Kalman; Janvari nee Kanyo, Erzsabet;
Sebestyen, Gyula; Ecsery, Zoltan; Hermann nee Voros, Judit;
Budapest (Hungary)

DT 2624290 A1

BEST AVAILABLE COPY

PATENT CLAIMS

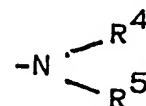
1. Method for preparation of new 2-aminocycloalkanecarboxylic acids of the general formula (I) and their derivatives



in which

R¹ is hydroxyl or a group of formula

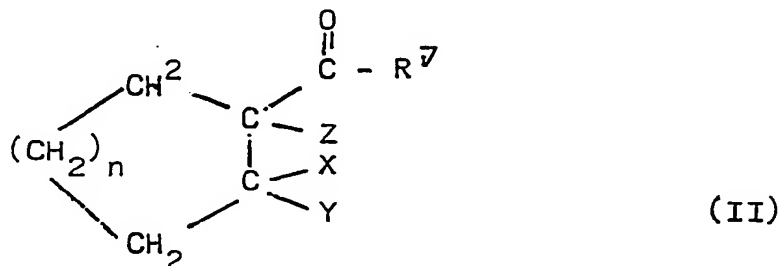
R² and R³ are hydrogen, alkyl, aralkyl, aryl or acyl, with the limitation that for the case where R² is hydrogen, R¹ represents only



R⁴ and R⁵ are hydrogen, C₁₋₈ alkyl, aralkyl, aryl or heteroalkyl, and

n is 1 or 2,

characterized by the fact that compounds of the general formula (II)



in which

X is hydrogen or a free valence that can enter into a bond with Z or Y,

Z is hydrogen or a free valence that can enter into a bond with X,

Y is hydrogen, oxygen or an $\begin{array}{c} \text{R}^8 \\ \nearrow \\ -\text{N} \\ \searrow \\ \text{R}^9 \end{array}$ group,

R⁷ is a group or atom that occurs readily as an anion, such as hydroxyl, halogen or R⁹-COO- or $\begin{array}{c} \text{R}^2 \\ \nearrow \\ -\text{N} \\ \searrow \\ \text{R}^3 \end{array}$

and the significance of R² and R³ is the same as above, and

R⁸ and R⁹ are hydrogen, alkyl, aralkyl, aryl or acyl,

are reacted with compounds of the general formula (III)

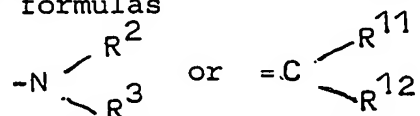
A - B

(III)

in which

A is hydrogen, hydroxyl, halogen, oxygen, alkali or earth alkali metal or a group R^{10} -COO- (with R^{10} = hydrogen, alkyl, aralkyl or aryl), and

B is hydrogen, acyl, hydroxyl, a complex metal anhydride anion or a grouping of the formulas



in which R^2 and R^3 have the same significance as above, and R^{11} and R^{12} are hydrogen, alkyl, aralkyl or aryl.

2. Method as in claim 1, characterized by the fact that 2-aminocycloalkanecarboxylic acids of the general formula (II) are reacted with acids or acid derivatives of the general formula (III), that is, with acid anhydrides, acid chlorides or esters.

3. Method as in claim 1, characterized by the fact that 2-(acylamino)-aminocycloalkanecarboxylic acids of the general formula (II) are reacted in the presence of acidic or neutral condensation agents with amines of the general formula (III).

4. Method as in claim 1, characterized by the fact that (benzyloxycarbonylamino)cycloalkanecarboxylic acids or carboxylic acid amides of the general formula (II) are reacted with hydrogen bromide.

5. Method as in claim 1, characterized by the fact that 2-aminocycloalkanecarboxylic acid amides of the general formula (II) are reacted with formic acid or a mixture of formic acid and acetic acid anhydride.

6. Method as in claim 1, characterized by the fact that 2-aminocycloalkanecarboxylic acid amides of the general formula (II) are reacted with oxo compounds of the general formula (III) and the Schiff bases obtained are reduced if desired.

7. Method as in claim 1, characterized by the fact that cycloalkenecarboxylic acid amides of the general formula (II) are reacted with amines of the general formula (III).

8. Method as in claim 1, characterized by the fact that 2-alkyl-, 2-aralkyl- or 2-(arylamino)-cycloalkanecarboxylic acid amides of the general formula (I) are hydrolyzed.

9. Method as in claim 1, characterized by the fact that 2-oxocycloalkanecarboxylic acid esters of the general formula (II) [omission in original] are reacted with one of the general formula (III).

10. Method as in claims 1-6 and 8, characterized by the fact that the compounds of the general formula (II) used are stereospecific cis- or trans-cycloalkanecarboxylic acid derivatives.

11. Compounds of the general formula (I) in which the significance of R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 and n are the same as in claim 1, and the acid addition salts of these compounds.

12. trans-2-Benzylamino-N-benzyl-cyclohexanecarboxylic acid amide and its acid addition salts.
13. trans-2-Amino-N-p-chlorophenyl-cyclohexanecarboxylic acid amide and its acid addition salts.
14. trans-2-Amino-N-p-chlorophenyl-hexahydroanthranilic acid amide and its acid addition salts.
15. cis-2-Amino-cyclohexanecarboxylic acid amide and its acid addition salts.
16. cis-2-Amino-(N-p-bromophenyl)-cyclohexanecarboxylic acid amide and its acid addition salts.
17. cis-2-Amino-(N-m-fluorophenyl)-cyclohexanecarboxylic acid amide and its acid addition salts.
18. cis-2-Amino-(N-p-tolyl)-cyclohexanecarboxylic acid amide and its acid addition salts.
19. cis-2-Amino-(N-m-trifluoromethylphenyl)-cyclohexanecarboxylic acid amide and its acid addition salts.
20. cis-2-Amino-(N-thiazol-2-yl)-cyclohexanecarboxylic acid amide and its acid addition salts.
21. cis-2-Amino-(N-phenylethyl)-cyclohexanecarboxylic acid amide and its acid addition salts.

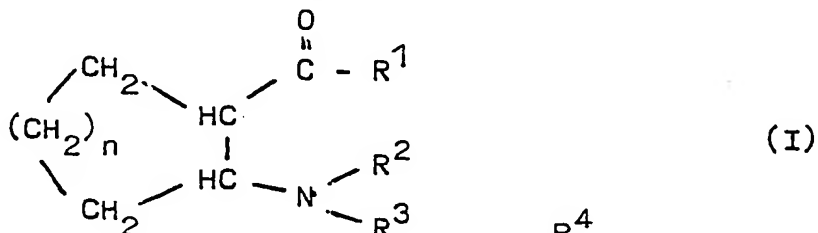
P 26 24 290.0

Chinoin Gyogyszer es Vegyeszeti Termek Gyara RT, Budapest IV
To utca 1-5, Hungary

NEW 2-AMINOCYCLOALKANECARBOXYLIC ACIDS, THEIR DERIVATIVES, AND A METHOD FOR THEIR PREPARATION

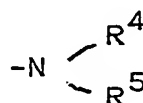
The invention relates to new, stereoisomeric 2-aminocycloalkanecarboxylic acids, their derivatives and a method for their preparation.

The new compounds correspond to the general formula (I)

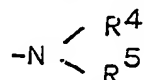


in which

R¹ is hydroxyl or a group of formula



R² and R³ are hydrogen, alkyl, aralkyl, aryl or acyl, with the limitation that for the case where R² is hydrogen, R³ is only



R⁴ and R⁵ are hydrogen, C₁₋₈ alkyl, aralkyl, aryl or heteroaryl, and

n is 1 or 2.

The invention compounds are defined unambiguously by the general formula (I). In the general formula (I), R¹ is

preferably a group of formula $\begin{array}{c} \text{R}^4 \\ \diagup \\ \text{---N} \\ \diagdown \\ \text{R}^5 \end{array}$ in which R⁴ and R⁵

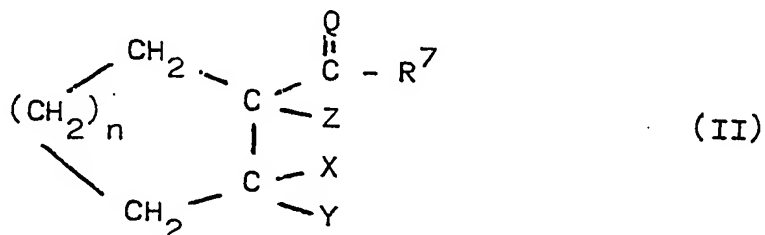
are preferably hydrogen, phenyl, which may be substituted, for example phenyl substituted by chlorine, fluorine, bromine or trifluoromethyl, or phenylalkyl, such as for example phenylethyl, and heteroalkyl, particularly thiazolyl. R² and R³ are preferably hydrogen or aralkyl, such as for example benzyl.

The compounds of the general formula (I) display valuable pharmacological activities, primarily antiinflammatory, antipyretic, analgesic, and anesthesia-potentiating effects. This is surprising, since in the literature completely different or even no activities have been known up to now for related compounds. In US patent No. 3,510,492, the antibiotic and diuretic action of 2-anilino- and 2-(anilinomethyl)-cycloalkylamines is described. Some of the 2-aminocycloalkanecarboxylic acid derivatives forming the subject

of the present application are mentioned as intermediates, but there is no report on their pharmacological effect. Although in the patent cited cis- and trans- derivatives are listed, the method described there is not suitable for the preparation of stereospecific compounds, as our own replicatory experiments have shown.

From the Hungarian Patent No. 156,542, cyclohexyl-(methylamine) and 2-(aminomethyl)-cyclohexylamine derivatives are known that can be used as sedatives and for the treatment of epilepsy. The above-described pharmacological action of the compounds of the general formula (I) is thus surprising.

It has further been found that the compounds of the general formula (I) can be obtained when compounds of the general formula (II)



in which

X is hydrogen or a free valence that can enter into a bond with Z or Y,

Z is hydrogen or a free valence that can enter into a bond with X,

Y is hydrogen, oxygen or an $-\text{N} \begin{array}{l} \diagup \text{R}^8 \\ \diagdown \text{R}^9 \end{array}$ group,

R⁷ is a group or atom that readily becomes an anion, such as

hydroxyl, halogen or R⁹-COO- or $-\text{N} \begin{array}{l} \diagup \text{R}^2 \\ \diagdown \text{R}^3 \end{array}$

in which the significance of R² and R³ is the same as above, and

R⁸ and R⁹ are hydrogen, alkyl, aralkyl, aryl or acyl,

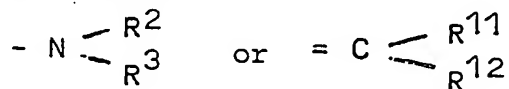
are reacted with compounds of the general formula (III)



in which

A is hydrogen, hydroxyl, halogen, oxygen, alkali or earth alkali metal, or a group R¹⁰-COO- (with R¹⁰ = hydrogen, alkyl, aralkyl or aryl), and

B is hydrogen, acyl, hydroxyl, a complex metal anhydride anion or a grouping of the formula



in which

R² and R³ have the same significance as above, and

R¹¹ and R¹² are hydrogen, alkyl, aralkyl or aryl.

In this way, according to one form of execution of the method in accordance with the invention, 2-aminocycloalkanecarboxylic acids of the general formula (II) can for example be acylated with acids (e.g. formic acid), acid chlorides (e.g. benzyloxycarbonyl chloride) or acid anhydrides (e.g. acetic acid anhydride) of the general formula (III).

The reaction is preferably carried out in a suitable solvent, for example in water, benzene, chloroform, or carbon tetrachloride. The acylating agent can however also be used without solvent. To bind the acid arising during the acylation, inorganic or organic bases are used as acid acceptors. The product either precipitates out in crystalline form from the reaction mixture when the latter is cooled or it is precipitated out by acidification if it is present dissolved as the sodium salt. The crystals are separated after filtration and if necessary purified by recrystallization.

According to another form of execution of the method in accordance with the invention, 2-(acylamino)-cycloalkanecarboxylic acids of the general formula (II), in the presence of an acid chloride and a base, an N,N'-disubstituted carbamide, or in the presence of other condensation agents, such as for example phosphorus halide, is reacted with amines of the general formula (III). The reaction is advantageously carried out in an inert solvent, for example in ethyl ether, tetrahydrofuran, dioxan, benzene or another aromatic solvent. The reaction temperature depends on the reactivity of the components and is between -20 and +130°C. The resulting products are isolated by filtration or decanting followed by extraction and recrystallization, or, if they are present in solution, by distilling off the solvent.

According to another form of execution of the method in accordance with the invention, 2-(benzyloxycarbonylamino)-cycloalkanecarboxylamides of the general formula (II) are reacted with hydrogen bromide, preferably in glacial acetic acid solution, to give 2-aminocycloalkanecarboxylic acid amides of the general formula (I). The reaction temperature is preferably about -5 to 30°C. The reaction mixture is treated with ether, whereupon the hydrobromide of the compound of general formula (I) precipitates out. The hydrobromide, if it is in the crystalline state, is separated from the reaction mixture by filtration, if it is an oily product by decantation. The crude hydrobromide is purified by recrystallization and/or the base is liberated from it, which can be further purified if desired. The base can be liberated in aqueous solution with sodium carbonate, but the liberation of the base can also result very advantageously using ion-exchange resins.

According to another form of execution of the method in accordance with the invention, cis- and trans-2-aminocycloalkanecarboxylic acid amides of general formula (II) are boiled in formic acid or heated in a mixture of formic acid and acetic acid anhydride, so that cis- or trans-formylaminocycloalkanecarboxylic acid amides of the general formula (I) are obtained. In carrying out the reaction, the formylating agent itself, that is, the formic acid or the mixture of formic acid and acetic acid anhydride, is advantageously used as the solvent. However, the usual organic solvents, such as chlorinated alkanes, aromatic compounds, etc., can also be used as solvents. The reaction is preferably carried out at 30-110°C. On cooling the reaction mixture, the product formed generally precipitates out in crystalline form and can be separated by filtration. If the product does not crystallize,

the reaction mixture is evaporated and the residue is recrystallized if necessary.

According to another form of execution of the method in accordance with the invention, N-substituted 2-aminocycloalkanecarboxylic acid amides of the general formula (II) are reacted with oxo compounds of the general formula (III). The reaction is preferably carried out in a solvent. Solvents that can be used are for example benzene or other aromatics, or also methanol, ethanol, chlorinated hydrocarbons, etc. The reaction can be carried out at room temperature, but it can also be heated to increase the speed of reaction. With less reactive oxo compounds, acidic catalysts are preferably used. The reaction can also be accelerated by distilling off the water that arises, preferably with a non-water-miscible solvent. After completion of the reaction, the reaction mixture is evaporated and the residue is purified by recrystallization. The Schiff bases so obtained can if desired be reduced and in this way the 2-alkyl-, 2-aralkylaminocyclohexanecarboxylic acids or carboxylic acid derivatives, for example the carboxylic acid amides, can be obtained.

The reduction can be carried out as a catalytic hydrogenation, but the reduction of the Schiff bases with complex metal hydrides, for example sodium tetrahydroborate(III), is also very advantageous. The reaction mixture is evaporated and the 2-aminocycloalkanecarboxylic acid derivative is isolated either as the base or as a salt formed with an acid. The product is purified by recrystallization.

According to another form of execution of the method in accordance with the invention, cycloalkanecarboxylic acids of the general formula (II) are reacted with amines of the general formula (III). The excess amine advantageously serves as the reaction medium. The reaction is preferably carried out at elevated temperatures (100-200°C). The boiling point of the amine is also a suitable temperature. After completion of the reaction, the mixture is cooled down and treated with ether, whereby the product generally crystallizes. If crystal formation does not occur, the excess amine is distilled off and the residue is purified by extraction and recrystallization.

The trans-2-(alkylamino)-, -(aralkylamino)- or -(arylamino)-cycloalkanecarboxylic acid amides of general formula (I) obtained by the method described can if desired be converted by hydrolysis to the corresponding 2-aminocycloalkanecarboxylic acids. The hydrolysis is advantageously carried out in aqueous mineral acid (e.g. hydrochloric acid) with heating. For the saponification of the acid amide, however, basic substances can also be used. With hydrochloric acid hydrolysis, the reaction mixture is then evaporated, whereby the 2-aminocycloalkanecarboxylic acid derivative remains behind in the form of its hydrochloride. This is purified by recrystallization and/or the base is liberated from it.

According to another form of execution of the method in accordance with the invention, 2-oxocycloalkanecarboxylic acid esters of the general formula (II) are reacted with amines of the general formula (III), and in this way N-substituted 2-aminocycloalkanecarboxylic acid esters are obtained. The reaction is preferably carried out without solvent, at room temperature, but it can also be warmed to raise the speed of reaction. The crude product obtained is purified by recrystallization. If desired, the product can be converted to the N-substituted 2-aminocycloalkanecarboxylic acid ester by reduction. The reduction is preferably carried out as a catalytic

hydrogenation in alcoholic solution, but it can also be achieved by other methods. After completion of the reduction, the solution is filtered and the N-substituted 2-aminocycloalkanecarboxylic acid ester is obtained by evaporation. The corresponding N-substituted 2-aminocycloalkanecarboxylic acid can be prepared from the product by hydrolysis.

Example 1

14.32 g (0.1 mole) cis-2-Aminocyclohexanecarboxylic acid is dissolved in 50 ml 2N aqueous sodium hydroxide solution. The solution is cooled to 0°C and 18.77 g (0.11 mole) benzyloxycarbonyl chloride and 50 ml 2N sodium hydroxide solution are simultaneously added dropwise with stirring. During this parallel addition, care is to be taken that the reaction mixture is always slightly alkaline. The reaction mixture is then stirred for 1 hour at 0°C, then for 4 hours at room temperature. It is then extracted with 4x50 ml ether to remove the unreacted benzyloxycarbonyl chloride. The separated aqueous phase is acidified with hydrochloric acid diluted 1:1 and the precipitated product is filtered off and washed with water. After recrystallization from ethanol, 23.7 g (85.47%) cis-2-(benzyloxycarbonylamino)-cyclohexanecarboxylic acid is obtained in the form of a white crystalline substance that melts at 127-129°C.

Analysis for $C_{15}H_{19}NO_4$

Calcd.	C 64.97%	H 6.91%	N 5.05%
Found	C 64.86%	H 7.01%	N 5.08%

Example 2

From 14.32 g (0.1 mole) trans-2-aminocyclohexanecarboxylic acid, the trans-2-(benzyloxycarbonylamino)-cyclohexanecarboxylic acid is prepared in 93% yield by the method described in Example 1. It melts at 145-47°C.

Analysis for $C_{15}H_{19}NO_4$

Calcd.	C 64.97%	H 6.91%	N 5.05%
Found	C 65.15%	H 7.09%	N 4.99%

Example 3

0.02 mole cis- or trans-2-(Benzyloxy-carbonylamino)-cyclohexanecarboxylic acid is dissolved in 70 ml anhydrous tetrahydrofuran. The solution is cooled to -10°C with 0.02 mole triethylamine and treated with 0.02 mole isobutyloxycarbonyl chloride with stirring and cooling. The mixture is stirred for 2-3 minutes. Then, with further stirring and cooling, 0.02 mole triethylamine in 20 ml anhydrous tetrahydrofuran cooled to -10°C is added. The reaction mixture is stirred at -5 to -10°C for 5 hours and then allowed to stand at room temperature for 15 hours. The residue obtained after evaporation is shaken for 20 minutes in a petroleum ether-water mixture (diethyl ether or benzene can also be used as the organic solvent). It is then filtered and the solid substance obtained is digested for 5 minutes with cold 10% sodium hydroxide solution. It is then filtered again and the filtered-off product is washed to neutrality with water.

The properties of the cis- or trans-2-(benzyloxycarbonylamino)-cyclohexanecarboxylic acid amides prepared in this way are given in Tables 1 and 2.

Table 1

Melting points, analytical results and yields of N-substituted cis-2-(benzyloxycarbonylamino)-cyclohexanecarboxylic acid amides

a	b	c	d	e	f		
Amid	Extraktions- lösungsmittel	Schmp. °C und zum Umkristal- lisieren verwen- detes Lösungsm.	Analyse C%	Ber./gef. H% N%	Ausbeute %		
g	-amid	h Wasser	i 148-149 (Aethanol)	65,20 65,00	7,30 7,49	10,14 9,70	61,23
j	-methylamid	h Wasser	i 137-138 (Aethanol)	66,18 66,26	7,64 7,62	9,65 9,74	65,17
k	n-butylamid	h Wasser	i 101-103 (Aethanol)	68,64 67,76	8,49 8,58	8,43 8,31	65,25
l	Cyclohexyl- amid	m Äther	i 164-165 (Aethanol)	70,36 70,00	8,44 8,20	7,82 7,45	70,17
n	-anilid	m Äther	i 172-173 (Aethanol)	71,58 71,52	6,87 6,92	7,94 7,79	72,20
o	o-toluidid	m Äther	i 169-171 (Aethanol)	72,10 72,42	7,15 7,31	7,64 7,54	71,15
p	m-toluidid	m Äther	i 186-188 (Aethanol)	72,10 71,97	7,15 6,98	7,64 7,38	70,27
q	p-toluidid	r Benzol	i 178-179 (Aethanol)	72,10 72,10	7,15 7,18	7,64 7,40	72,35
s	fluoranilid	m Äther	i 187-188 (Aethanol)	68,10 68,30	6,26 6,29	7,56 7,55	65,07
t	o-chloranilid	m Äther	i 175-177 (Aethanol)	65,20 65,69	5,99 6,18	7,24 7,61	74,20
u	m-chloranilid	m Äther	i 197-199 (Aethanol)	65,20 65,36	5,99 6,16	7,24 7,06	73,15
v	p-chloranilid	m Äther	i 179-180 (Aethanol)	65,20 65,41	5,99 5,59	7,24 7,57	54,03 ⁺
w	p-bromanilid	r Benzol	i 184-185 (Aethanol)	58,48 58,24	5,38 5,43	6,50 6,23	79,25
x	m-(trifluor- methyl)anilid	r Benzol	i 167-169 (Aethanol)	62,85 62,42	5,52 5,45	6,66 6,61	64,38

a	b	c	d	e	f
Amid	Extraktions- lösungsmittel	Schmp. °C und zum Umkristal- lisieren verwen- detes Lösungsm.	Analyse C%	Ber./gef. H% N%	Ausbeute %
y	p-methoxy- anilid	Äther ^m i 170-172 (Aethanol)	69,08 69,07	6,85 6,94	7,32 7,09
z	p-äthoxy- anilid	Benzol ^r i 165-167 (Aethanol)	69,67 69,27	7,12 7,10	7,07 6,78
aa	-benzylamid	Äther ^m i 125-127 (Aethanol)	72,10 71,80	7,15 7,34	7,64 7,20
ab	p-chlorbenzyl- amid	Benzol ^r i 160-161 (Aethanol)	65,91 66,47	6,29 6,25	6,99 6,83
ac	p-methoxy- benzylamid	Benzol ^r i 140-142 (Aethanol)	69,67 69,77	7,12 7,00	7,07 7,05
ad	2-(phenyl- äthyl)-amid	Äther ^m i 154-155 (Aethanol)	72,60 72,69	7,42 7,38	7,36 7,72
ae	2-(3,4-di- methoxy- phenyl)- äthylamid	Äther ^m i 137-139 (Aethanol)	68,17 67,95	7,32 7,45	6,36 6,26
af	2-(p-sulfa- moylphenyl)- äthylamid	Benzol ^r i 155-157 (Aethanol)	60,11 59,70	6,36 6,41	9,14 9,19
ag	3-pyridylamid	Benzol ^r i 173-174 (Aethanol)	67,97 68,43	6,56 6,62	11,89 11,53
ah	2-chinoxalyl- amid	Äthylacetat ^{ai} 195-197 (Dioxan)	67,96 68,43	6,45 6,05	13,78 49,57
aj	2-(2-pyridyl- äthyl)-amid	Benzol ^r i 142-143 (Aethanol)	69,27 68,90	7,13 7,52	11,01 10,90
ak	2-thiazolalyl- amid	Benzol ^r i 187-189 (Aethanol)	60,14 60,10	5,89 6,01	11,69 11,40
al	2-benzthia- zolylamid	Äther ^m r 205-208 (Benzol)	64,21 64,24	6,12 ^o 5,92	10,21 10,13

+) prepared by the dicyclohexyl-carbodiimide method.

Key to Table

a= Amide	b= Extraction solvent	c= M.p.°C and recrystallization solvent	d= Analysis	e= Calcd/Found
f= Yield	g= -amide	h= water	i= ethanol	k= -n-butylamide
l= cyclohexylamide		m= Ether	j= methylamide	p= m-toluide
q= p-toluide	r= benzene	s= -fluoroanilide	o= o-toluide	u= m-chloroanilide
v= p-chloroanilide		w= p-bromoanilide	t= o-chloroanilide	y= p-methoxyanilide
z= p-ethoxyanilide		x= m-trifluoromethyl)-anilide		

aa= -benzylamide
ad= 2-phenylethylamide
ag= 3-pyridylamide
aj= 2-(2-pyridyl)-amide

ab= p-chlorobenzylamide
ae= 2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethylamide
ah= 2-quinoxalylamide
ak= 2-thiazolyl-amide

ac= p-methoxybenzylamide
af= 2-(p-sulfamoylphenyl)-ethylamide
ai= Ethyl acetate
al= 2-benzthiazolylamide

Table 2

Melting points, analytical results and yields of N-substituted trans-2-(benzyloxycarbonylamino)-cyclohexanecarboxylic acid amides

[For references see Table 1]

a	Amid	b Extraktions lösungsmittel	c Schmp. ^o C und zum Umkristal- lisieren verwen- detes Lösungsm.	d Analyse C%	e Ber./gef.		f Ausbeute %
					H%	N%	
k	n-butylamid	h Wasser	i 187-189 (Aethanol)	68,64 69,19	8,49 8,84	8,43 8,92	61,13
l	cyclohexylamid	m Äther	i 239-241 (Aethanol)	70,36 70,41	8,44 8,63		61,35
q	p-toluidid	r Benzol	228-230 (Dioxan)	72,10 72,32	7,15 7,27	7,64 7,37	68,27
v	p-chloranilid	r Benzol	i 242-244 (Aethanol)	65,20 64,80	5,99 6,00	7,24 7,38	71,10
w	p-bromanilid	m Benzol	251-253 (Methanol)	58,48 58,88	5,38 5,91	6,50 6,44	70,17
aa	benzylamid	m Äther	i 223-225 (Aethanol)	72,10 71,87	7,15 7,16	7,64 7,84	61,20
ad	(2-phenyläthyl)- amid	m Äther	i 185-187 (Aethanol)	72,60 72,90	7,42 7,47	7,36 7,56	63,30

Example 4

To 0.02 mole cis- or trans-2-(benzyloxycarbonylamino)-cyclohexanecarboxylic acid amide are added 40 ml glacial acetic acid 20% hydrogen bromide solution. The reaction mixture is allowed to stand for one hour at room temperature and then treated with ether. In this way, 2-aminocyclohexanecarboxylic acid amide hydrobromide precipitates out as an oily substance which is caused to crystallize by rubbing with a glass rod. The now crystalline substance is filtered off and washed with ether. The base is liberated with 10% sodium carbonate solution.

In cases where the crystallization of the hydrobromide is unsuccessful, the base is liberated from the oily substance by means of ion exchange (Varion AD, anion exchange resin). For this purpose the anion exchange resin Varion AD is brought to the OH form with 0.5N sodium hydroxide solution and the solution of the 2-aminocyclohexanecarboxylic acid amide, treated with a methanol-water mixture prepared in the ratio 1:1, is put on the column. It is eluted with the same solvent mixture. The eluate is evaporated and the evaporation residue is recrystallized.

The properties of the 2-aminocyclohexanecarboxylic acid amides prepared in this way are given in Tables 3 and 4.

Table 3.

Melting points, analytical results and yields of N-substituted cis-2-aminocyclohexanecarboxylic acid amides

[References are as in Table 1]

a	Amid	Form	c Schmp. °C und zum Umkrist. verwendetes Lösungsmittel	d Analyse		e Ber./gef.		f Ausbeute %
				C%	H%	N%	Br%	
k	n-Butylamid	Base	39-42 (Benzol- Petroläther) ^{am}	66,63 65,99	11,18 10,82	14,13 14,01		54,17
k	n-Butylamid	Hydro- bromid	142-144 (Ätha- nol-Aether) ^{ao}	56,27 55,80	9,88 10,19	11,98 11,78		51,27 51,27
l	cyclohexyl- amid	Hydro- bromid	204-207 (Zer- setzung; ^{ap} Äther) ^{ao}	51,14 51,67	8,25 8,49	9,18 9,53	26,17 26,08	63,06
n	anilid	Base	143-144 (Äthanol)	71,53 72,11	8,31 8,33	12,83 12,03		71,02
n	anilid	Hydro- bromid	188-191 (Zer- setzung; ^{ap} Äthanol) ⁱ	52,19 51,73	6,40 6,21	9,36 9,18	26,71 26,67	68,27
o	o-toluidis	Base	92-93 (Äther) ^m	72,39 72,34	8,68 8,54	12,06 11,52		71,21
p	m-toluidid	Base	130-133 ^r (Benzol)	72,39 72,95	8,68 8,56	12,06 11,62		67,10
q	p-toluidid	Hydro- bromid	200-203 ⁱ (Äthanol)	53,69 53,77	6,76 7,08	8,95 8,71	25,51 25,52	78,15
s	-fluor- anilid	Hydro- bromid	207-210 (Zer- setzung; ^{ap} Äthanol) ⁱ	49,22 48,92	5,72 5,77	8,83 8,79	25,19 25,12	63,17
t	o-chlor- anilid	Hydro- bromid	168-170 ⁱ (Äthanol)	46,79 46,39	5,44 5,75	8,40 8,30	23,94 23,68	77,51
u	m-chlor- anilid	Base	121-123 ^r (Benzol)	61,77 61,85	6,78 6,68	11,09 10,90		69,31
v	p-chlor- anilid	Base	121-123 ⁱ (Äthanol)	61,77 61,75	6,78 6,90	11,09 11,10		82,31
v	p-chlor- anilid	Hydro- bromid	197-200 ⁱ (Äthanol)	46,79 47,20	5,44 5,80	8,40 8,19		79,31
w	p-brom anilid	Base	140-142 ⁱ (Äthanol)	52,52 52,02	5,77 5,81	9,43 9,59		75,17

id	Form	c	Schmp. °C und zum Umkrist. verwendetes Lösungsmittel	d	Analyse e Ber./gef.			f Ausbeut	
					C%	H%	N%	Br%	%
x (Trifluor- methyl)-ani-	Hydro- bromid	an	169-172 (Aethanol)	i	45,80 45,53	4,94 5,13	7,64 7,95	21,76 21,81	62,27
y methoxy- anilid	Hydro- bromid	an	135-138 (Aethanol- Aether)	ao	51,07 51,16	6,43 6,80	8,51 8,40		70,27
z äthoxy- anilid	Base		95-96 (Benzol)	r	68,66 68,91	8,45 8,88	10,68 10,56		68,71
z äthoxy- anilid	Hydro- bromid	an	122-126 (Aethanol)	i	52,48 51,91	6,78 7,41	8,16 7,91		65,31
aa benzylamid	Base		55-57 (Aetha- nol-Aether)	ao	72,38 72,03	8,68 8,53	12,06 11,54		71,21
ab chlorben- zylamid	Base		60-63 (Aetha- nol-Aether)		63,03 63,40	7,18 7,31	10,50 10,86		72,23
ac methoxy- benzylamid	Hydro- bromid	an	194-196 (Aethanol]	i	52,48 52,70	6,75 6,88	8,08 8,38	23,28 23,30	68,31
ad (phenyl- methyl)-amid	Base		86-88 (Aetha- nol-Aether)	ao	73,12 73,24	9,00 8,81	11,37 11,86		69,45
ae (3,4-di- äthoxyphen- yl)-äthyl- amid	Base		69-71 (Äthanol- Aether)		66,64 66,25	8,55 8,81	9,14 9,42		70,15
ag pyridyl- amid	Base		131-133 (Aetha- nol-Aether)		65,72 65,87	7,81 9,16	8,04 8,94		63,21
ah chinoxalyl- amid	Base		165-167 (Benzol)	r	66,41 66,64	7,06 6,63			51,20
aj (2-pyridyl)- äthylamid	Base		60-62 (Aetha- nol-Aether)	ao	67,99 68,40	8,56 8,71	16,99 16,69		95,30
ak thiazolyl- amid	Base		156-158 (Aethanol)	i	53,31 53,58	6,71 6,98	18,65 18,27		69,87

Key to Table

am= (benzene-petroleum ether)

an= Hydrobromide

ao= Ethanol-ether

ap= (decomp) aqn ether

Table 4

Melting point, analytical results and yields of N-substituted trans-2-aminocyclohexanecarboxylic acid amides

[References are as in Tables 1 and 3]

a	Amid	Form	c Schmp. °C und zum Umkristal- lisieren verwen- detes Lösungsm.	d Analyse		e Ber./gef.		f Ausbeute %
				C%	H%	N%	Br%	
k	n-Butylamid	Base	72-75 (Aetha- nol Aether) ao	66,63 66,49	11,18 11,40	14,13 13,42		49,11
q	p-toluidid	Base	140-141 (Aethanol) i	72,39 72,67	8,68 8,75	12,06 11,37		78,27
q	o-toluidid	Hydro- bromid	206-209 (Aethanol) i	53,68 54,20	6,76 6,79	8,95 8,70		65,15
v	p-chloranilid	Base	161-163 (Aethanol) i	61,77 64,41	6,78 7,05	11,09 11,73		77,21
v	p-chlor- anilid	Hydro- bromid an	228-230 (Aethanol) i	46,79 46,43	5,44 5,41	8,40 8,12	23,94 24,00	65,25
wi	p-brom- anilid	Hydro- bromid	255-257 (Aethanol) i	41,30 41,14	4,80 4,39	7,41 7,44	21,14 20,93	70,03
ad	- phenyl- äthylamid	Base	98-101 (Aethanol) i	73,12 72,83	9,00 9,21	11,37 11,12		60,21
ae	2-(3,4-di- methoxy- phenyl)- äthylamid	Base	120-122 (Aethanol- Aether) ao	66,64 66,31	8,55 8,39	9,14 9,04		65,11

Example 5

A mixture of 41.6 g (0.15 mole) cis-2-(benzyloxy-carbonylamino)-cyclohexanecarboxylic acid, 30.05 g (0.15 mole) dicyclohexylcarbodiimide and 19.14 g p-chloroaniline in 420 ml absolute tetrahydrofuran is left to stand for a day. The precipitated N,N'-dicyclohexyl-carbamide is then filtered off and washed with tetrahydrofuran. The washing fluid and the filtrate are combined, evaporated and the residual 67.5 g resinous substance recrystallized from 100 ml of ether. The crystals are filtered off and recrystallized again from 500 ml ethanol. In this way, 31.35 g (54.03%) cis-2-(benzyloxycarbonylamino)-cyclohexanecarboxylic acid p-chloroanilide is obtained that melts at 177-179°C.

Analysis for $C_{21}H_{23}N_2O_3Cl$:

Calcd.	C 65.2 %	H 5.99%	N 7.24%
Found	C 65.41%	H 5.39%	N 7.57%

The mother liquors are concentrated to about 100 ml and cooled. In this way, 15.25 g (2.02%) N-cis-2-(benzyloxycarbonylamino)-1-cyclohexylcarbonyl-N,N'-dicyclohexylcarbamide is obtained, melting at 113-115°C.

Analysis for $C_{28}H_{41}N_3O_4$

Calcd.	C 69.63%	H 8.54%	N 8.69%
Found	C 69.22%	H 8.65%	N 8.65%

Example 6

To 4.3 g (0.03 mole) cis-2-amino-cyclohexanecarboxylic acid are added 5.52 g (0.12 mole) 98-100% formic acid and 12.35 g (0.12 mole) acetic acid anhydride. The mixture is kept at 35-40°C for 90 minutes. The substance goes into solution and after a few minutes the precipitation of crystals starts. The crystallizing mixture is allowed to stand at 0°C for one day. The crystals are then filtered off. Obtained in this way are 3.8 g cis-2-(formylamino)-cyclohexanecarboxylic acid. The product melts at 206-208°C.

Analysis for $C_8H_{13}NO_3$

Calcd.	C 56.13%	H 7.65%	N 8.18%
Found	C 56.33%	H 7.76%	N 7.72%

Example 7

0.02 mole of the appropriately substituted cis- or trans-2-aminocyclohexanecarboxylic acid amide is dissolved in 5.52 g (0.12 mole) formic acid. To the solution is added 12.35 g (0.12 mole) acetic acid anhydride. The mixture is allowed to stand at 35-40°C for 2 hours. The crystals separating out on cooling are filtered off and recrystallized until the melting point remains constant. The compounds obtained in this way are compiled in Table 5.

Table 5

Melting points, yields and analytical results of N-substituted cis- and trans-2-(formylamino)-cyclohexanecarboxylic acid amides

a Amid	b Schmp. °C und zum Umkrist. verwendetes Lösungsmittel	c Analyse C%	d Ber./gef. H%	N%	e Ausbeute %	f Konfig ratio
g n-butylamid	127-129 (Aethanol) h	63,69 63,46	9,86 10,03	12,38 12,28	71,30	b
i p-chlor-anilid	230-232 (Aethanol) h	59,89 60,10	6,10 6,38	9,98 9,81	52,91	a, b
j o-brom-anilid	243-245 (Methanol)	51,81 51,69	5,27 5,45	8,62 9,05	78,27	b
k p-äthoxy-anilid	183-185 (Methanol)	66,18 66,95	7,64 7,53	9,65 9,89	75,17	b
l 2-(3,4-di-methoxy-phenyl)-äthylamid	167-169 (Aethanol) h	64,55 64,47	7,84 7,97	8,38 8,34	68,13	b
m 3-pyridyl-amid	217-219 (Aethanol) h	63,14 62,87	6,93 6,93	16,99 16,91	65,27	b
n -chlor-anilid	262-264 (Aethanol) h	59,89 60,22	6,10 6,37	9,98 9,95	60,27	a, c

Key to Table

a= Amide b= M.p.°C and recrystallization solvent c= Analysis d= Calcd/Found e= Yield
 f= Configuration g= n-butylamide h= Ethanol i= p-chloroanilide j= p-bromoanilide
 k= p-ethoxyanilide l= 2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethylamide m= 3-pyridylamide
 n= -chloroanilide [no position given]

Configuration: "a" obtained on formylation with triethyl orthoformate

"b" = cis-configuration

"c" = trans-configuration

Example 8

14.32 g (0.1 mole) cis-2-amino-cyclohexanecarboxylic acid is dissolved in 60 ml water with stirring and to the solution is added 25.2 g (0.25 mole) acetic acid anhydride. The mixture is stirred for one hour and then left to stand at 0 to +5°C for 15 hours. The precipitated crystals are filtered off and recrystallized from ethanol. Obtained in this way is 10.92 g (59%) cis-2-(acetyl-amino)-cyclohexanecarboxylic acid that melts at 149-151°C.

By evaporation of the mother liquors a further 3.62 g (19.01%) product is obtained.

Analysis for $C_9H_{15}NO_3$

Calcd.	C 58.37%	H 8.16%	N 7.56%
Found	C 58.25%	H 8.34%	N 7.37%

Example 9

Prepared from 14.32 g (0.10 mole) trans-2-amino-cyclohexanecarboxylic acid by the method described in Example 8 is 14.36 g (77.54%) trans-2-(acetylamino)-cyclohexanecarboxylic acid. The product melts at 206-208°C.

Example 10

One mole cis- or trans-2-(acetylamino)-cyclohexanecarboxylic acid is suspended in 1800 ml anhydrous toluene and the suspension is treated with 1 mole amine. Then 0.33 mole phosphorus trichloride in 900 ml anhydrous toluene is added dropwise to the mixture. The reaction mixture is heated under reflux for 2 hours. The toluene solution is decanted off and allowed to stand at 0°C for one day. The precipitated crystals are filtered off and recrystallized from the solvents listed in Tables 6 and 7 until a constant melting point is achieved. The data for the compounds prepared are given in Tables 6 and 7, below.

Table 6

Melting points, analytical results and yields of N-substituted cis-2-(acetylamino)-cyclohexanecarboxylic acid amides

a Amid	b Schmp. °C und zum Umkrist. verwendetes Lösungsmittel	c Analyse C%	d Ber./gef.		e Ausbeute %
			H%	N%	
f n-butylamid	133-135 (Chloroform-Aether) g	64,95 64,64	10,06 10,02	11,65 11,37	55,73
h anilid	211-213 i (Aethanol)	69,22 69,27	7,75 7,82	10,76 11,50	70,30
j p-brom-anilid	237-238 i (Aethanol)	53,11 52,89	5,65 5,47		68,30
k 2-(3,4-dimethoxyphenyl)-äthylamid	166-168 i (Aethanol)	65,48 64,87	8,10 7,67	8,04 7,94	68,20

Key to Table

a= Amide	b= M.p.°C and recrystallization solvent	c= Analysis	d= Calcd/Found	e= Yield
f= n-butylamide	g= Chloroform/ether	h= anilide	i= Ethanol	
j= p-bromoanilide	k= 2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethylamide			

Table 7

Melting points, analytical results and yields of N-substituted trans-2-(acetyl-amino)-cyclohexanecarboxylic acid amides

^a Amid	^b Schmp. °C und zum Umkrist. verwendetes Lösungsmittel	^c Analyse C%	^d Ber./gef. H% N%	^e Ausbeute %	
^f n-butylamid	218-222 ^g (Aethanol)	64,95 64,68	10,06 10,20	11,65 11,19	59,30
^h anilid ⁺)	266-285 ^g (Aethanol)	69,22 69,60	7,75 8,03	11,65 10,70	5,15 ⁺)
ⁱ p-chloranilid	283-285 ^g (Aethanol)	61,12 60,93	6,50 6,60	9,50 9,25	85,51
^j p-bromanilid	289-290 (Methanol)	53,11 52,93	5,65 5,75		74,20
^k benzylamid	191-192 ^g (Aethanol)	70,04 69,29	8,08 8,19	10,21 10,21	71,30
^l 2-(3,4-dimethoxyphenyl)- äthylamid	198-200 ^g (Aethanol)	65,48 64,98	8,10 8,33	8,04 8,85	69,15

Key to Table

a=Amide b= M.p.°C and recrystallization solvent c= Analysis d= Calcd/Found e= Yield
f= n-butylamide g= Ethanol h= anilide⁺) i= p-chloroanilide j= p-bromoanilide
k= benzylamide l= 2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethylamide

+) This anilide is a secondary product that arises in the reaction, analogous to the quinazoline synthesis by GRIMMEL (J.A.C.S. 68, 541 (1946)), of cis-2-(acetyl-amino)-cyclohexanecarboxylic acid and aniline, and can be separated by fractional crystallization from the cis-anilide arising as the main product.

Example 11

0.1 mole benzaldehyde or 0.1 mole salicylaldehyde and 0.1 mole N-substituted cis-2-amino-cyclohexanecarboxylic acid amide are stirred for one hour at 50-60°C in 200 ml of the respective solvents listed in Table 8. The mixture is then evaporated and the evaporation residue recrystallized from the solvents given in Table 8 until a constant melting point is achieved. The data on the products obtained are compiled in Table 8, below.

Table 8

Melting points, yields and analytical results of the Schiff bases from cis-2-amino-cyclohexanecarboxylic acid amides

a Schiff'sche Base von cis-2-Amino-cyclo- hexancarbonsäure	b zur Um- setzung verw. Lsm.	c Schmp. °C u. zum. Um- krist. verw. Lsg.	d Analyse C%	e Ber./gef. H%	f Ausbeu- N% %
g -butylamid und Benzaldehyd	Benzol ^h	112-114 ⁱ (Aether)	71,49 70,83	8,67 8,34	9,26 9,21
j -anilid und Benzaldehyd	Methanol	139-141 ^k (Aethanol)	78,41 78,34	7,24 7,07	7,34 7,07
l -anilid und Salicyl- aldehyd	Methanol	173-175 (Methanol)	74,51 74,72	6,88 7,06	8,69 8,41
m -benzylamid und Sali- cylaldehyd	Benzol ^h	153-155 ^h (Benzol)	74,98 75,15	7,19 7,34	8,33 8,19

Key to Table

a=Schiff base of cis-2-amino-cyclohexanecarboxylic acid

c= M.p.°C and recrystn. solvent

g= -butylamide and benzaldehyde

k= ethanol

d= Analysis

h= Benzene

l= -anilide and salicylaldehyde

b= solvent used for reaction

e= Calcd/Found

i= Ether

m= -benzylamide and salicylaldehyde

f= Yield

j= -anilide and benzaldehyde

Example 12

5.04 g (0.04 mole) 1-cyclohexanecarboxylic acid is heated under reflux in a nitrogen atmosphere for 80 hours with 21.43 g (0.2 mole) benzylamine. The excess benzylamine is then distilled off under vacuum and the residue is taken up in 40 ml ether. The substance then starts to crystallize. The crystals are filtered off, washed with ether and then dried. After recrystallization from benzene, 7.90 g (61.2%) trans-2-(benzylamino)-cyclohexanecarboxylic acid benzylamide is obtained, melting at 116-118°C. The hydrochloride, recrystallized from a mixture of ethanol and ether, melts at 192-194°C.

Analysis for $C_{21}H_{26}N_2O$:

Calcd. C 78.21% H 8.13% N 8.69%

Found C 78.27% H 8.43% N 8.54%

The ethereal mother liquors obtained during the workup of the reaction mixture are evaporated and the residue is recrystallized from aqueous ethanol. Obtained in this way is 1.2 g 1-cyclohexanecarboxylic acid benzylamide, melting at 88-90°C.

Analysis for $C_{14}H_{17}NO$:

Calcd. C 78.18% H 7.96% N 6.51%

Found C 78.1 % H 7.98% N 6.96%

Example 13

By the method described in Example 12, 1.23 g (0.01 mole) 1-cyclohexanecarboxylic acid and 3.73 g (0.04 mole) aniline are used to prepare 0.8 g (27.2%) trans-2-(phenylamino)-cyclohexanecarboxylic acid anilide, which melts at 194-196°C.

Analysis for $C_{19}H_{22}NO_2$

Calcd.	C 77.52%	H 7.53%	N 9.52%
Found	C 77.05%	H 7.05%	N 9.60%

Example 14

6.45 g (0.02 mole) trans-2-(Benzylamino)-cyclohexanecarboxylic acid benzylamide is boiled under reflux for 60 hours in 48 ml hydrochloric acid diluted 1:3. The reaction mixture is then evaporated to dryness under reduced pressure and the evaporation residue is recrystallized from 25 ml water. 6 g of a crystalline product is obtained, from which the base is liberated with freshly precipitated silver carbonate. 2.9 g trans-2-(benzylamino)-cyclohexanecarboxylic acid is obtained, melting at 227-229°C.

Example 15

2.86 g (0.02 mole) cis-2-Aminocyclohexanecarboxylic acid and 2.12 g (0.02 mole) benzaldehyde are heated under reflux in 30 ml methanol for 90 minutes. The reaction mixture is then evaporated to dryness and the residue is recrystallized from ethanol. 2.9 g cis-2-(benzylamino)-cyclohexanecarboxylic acid is obtained, which melts at 144-146°C.

Analysis for $C_{14}H_{17}NO_2$

Calcd.	C 72.7 %	H 7.41%	N 6.06%
Found	C 72.5 %	H 7.78%	N 6.42%

2.31 g (0.01 mole) cis-2-(Benzylamino)-cyclohexanecarboxylic acid is dissolved in 60 ml ethanol and then 0.57 g (0.015 mole) sodium (tetrahydroborate(III)) is added with stirring and cooling. The mixture is cooled with stirring for 5 hours and then allowed to stand at room temperature overnight. It is then brought to pH 6 with glacial acetic acid, then acidified with hydrochloric acid to pH 3 and finally evaporated. The residue is recrystallized from ethanol until a constant melting point is achieved. 1.8 g (66.72%) cis-2-(benzylamino)-cyclohexanecarboxylic acid hydrochloride is obtained, melting at 212-214°C.

Analysis for $C_{14}H_{20}NO_2Cl$:

Calcd.	C 62.32%	H 7.47%	N 5.12%	Cl 13.14%
Found	C 61.76%	H 7.92%	N 5.33%	Cl 12.95%

Example 16

14.32 g (0.1 mole) cis-2-aminocyclohexanecarboxylic acid is dissolved in 32 ml 85% formic acid and to the solution is added 27 ml 35% aqueous formaldehyde solution. The mixture is kept at 100°C for 5 hours and then evaporated under vacuum. The residue is dissolved in 100 ml water, the aqueous solution is extracted with 2 x 50 ml ethyl acetate and the extract is evaporated to dryness. The evaporation residue is recrystallized from ethyl acetate. Obtained in this way is 7.25 g cis-2-(dimethylamino)-cyclohexanecarboxylic acid, melting at 171-173°C.

Analysis for $C_{19}H_{17}NO_2$:

Calcd.	C 63.14%	H 10.90%	N 8.18%
Found	C 63.39%	H 10.22%	N 7.95%

Example 17

A mixture of 17.02 g (0.1 mole) 2-oxo-cyclohexanecarboxylic acid ethyl ester and 9.31 g (0.1 mole) aniline are allowed to stand in a vacuum dessiccator for 10 days. The resulting crystals are recrystallized from 25 ml ethanol. 18.25 g (74.4%) 2-(phenylamino)-cyclohexanecarboxylic acid ethyl ester is obtained, melting at 58°C.

12.27 g (0.05 mole) 2-(phenylamino)-cyclohexanecarboxylic acid ethyl ester is hydrogenated at an initial pressure of 100 atm. in the presence of 5 g Raney Nickel, washed to neutrality with ethanol. After completion of the hydrogenation, the catalyst is filtered off and the filtrate is evaporated. The residue is distilled at 2-3 Torr. 9.5 g (76.8%) 2-(phenylamino)-cyclohexanecarboxylic acid ethyl ester is obtained. This is heated for 5 hours together with aqueous hydrochloric acid diluted 1:2 in a flask provided with a reflux condenser. The cooled solution is extracted with 80 ml ether. The aqueous phase is allowed to stand to crystallize at 0°C for one day. The precipitated crystals are then filtered off and washed with 2 x 50 ml ether, then with 3 x 50 ml benzene. The substance is dissolved in water, the solution is clarified with activated charcoal and then evaporated to dryness. The evaporation residue is recrystallized from a mixture of ethanol and ether. 4.3 g (43.7%) 2-(phenylamino)-cyclohexanecarboxylic acid hydrochloride is obtained, melting at 168-179°C.

Analysis for $C_{13}H_{18}NO_2Cl$:

Calcd.	C 61.04%	H 7.09%	N 5.48%	Cl 13.90%
Found	C 61.47%	H 6.82%	N 5.34%	Cl 13.58%

Example 18

Obtained from 5.1 g (0.03 mole) 2-oxo-cyclohexanecarboxylic acid ethyl ester and 5.44 g homoveratrylamine, in the manner described in Example 17, is 8.8 g (80.7%) 2-(homoveratrylamino)-cyclohexanecarboxylic acid ethyl ester. This product is heated under reflux in 100 ml hydrochloric acid diluted 1:2 for 4 hours. The reaction mixture is then evaporated to dryness. 8 g of a yellowish-white powder is obtained from which is obtained, after twofold recrystallization from 80 ml ethanol, 5.8 g (64.5%) 2-(homoveratrylamino)-cyclohexanecarboxylic acid hydrochloride, which melts at 227-228°C (predominantly cis-isomer).

Analysis for $C_{17}H_{26}NO_4Cl$:

Calcd.	C 59.37%	H 7.62%
Found	C 59.00%	H 7.89%

5.09 g (0.03 mole) silver nitrate is dissolved in 40 ml distilled water. To the solution is added 1.59 g (0.015 mole) anhydrous sodium carbonate in 60 ml distilled water. The precipitate of silver carbonate formed is filtered on a Buchner filter and washed with distilled water until silver-free. This silver carbonate is added to a solution of 3.44 g (0.01 mole) 2-(homoveratrylamino)-cyclohexanecarboxylic acid hydrochloride in 80 ml distilled water. The mixture is shaken for 2 hours, then treated with 50 ml distilled water and filtered. The filtrate is clarified with activated charcoal and then evaporated to dryness. The residue is recrystallized from ethanol. 1.95 g (63.45%) 2-(homoveratrylamino)-cyclohexanecarboxylic acid is obtained, melting at 179-181°C.

Analysis for $C_{17}H_{25}NO_4$:

Calcd.	C 66.42%	H 8.20%	N 4.56%
Found	C 65.92%	H 8.35%	N 4.58%

Example 19

From cis- or trans-2-aminocyclopentanecarboxylic acid, in the manner described in Example 1, is prepared the cis- or trans-2-(benzyloxycarbonylamino)-cyclopentanecarboxylic acid.

In the case of cis-2-(benzyloxycarbonylamino)-cyclopentanecarboxylic acid, the product separates out as viscous oil on acidification with hydrochloric acid. The oil is extracted with ethyl acetate. The extract is dried over sodium sulfate and then evaporated. This evaporation residue (cis-2-(benzyloxycarbonylamino)-cyclopentanecarboxylic acid) is used without further purification.

The trans-2-(benzyloxycarbonylamino)-cyclopentanecarboxylic acid is recrystallized from ethanol. Yield: 87%. Melting point: 144-146°C.

Example 20

The N-substituted cis- and trans-2-(benzyloxycarbonylamino)-cyclopentanecarboxylic acid amides shown in Table 9 are prepared by the method described in example 3.

Table 9

Melting points, yields and analytical results of N-substituted cis- and trans-2-(benzyloxycarbonylamino)-cyclopentanecarboxylic acid amides

a	b	c	d	e	f	
2-(Benzyloxycarbonylamino)-cyclopentansäure	Konfig.	Schmp. C und Lsm.	Analyse C%	Ber./gef. H%	N%	Ausbeute %
g -toluidid	cis	h 176-178 (Aethanol)	71,58 71,44	6,87 6,84	7,95 8,19	71,53
i -p-chloranilid	cis	h 178-180 (Aethanol)	64,42 63,63	5,68 7,51	5,51 7,50	70,21
g -p-toluidid	trans	181-183 (Methanol)	71,58 71,81	6,87 6,59	7,95 7,95	68,61
i -p-chloranilid	trans	198-200 (Methanol)	64,42 64,68	5,68 5,75	7,51 7,99	65,74

Key to Table

a 2-(Benzyloxycarbonylamino)-cyclopentanoic acid b Configuration c M.p.°C and solvent d Analysis e
Calcd/Found f Yield g- p-toluide h Ethanol
i-p-chloroanilide

Example 21

From 12.92 g (0.1 mole) cis-2-aminocyclopentanecarboxylic acid is prepared, in the manner described in Example 8, cis-2-(acetylamino)-cyclopentanecarboxylic acid. Yield: 11.35 g (66.3%). The product, recrystallized from ether, melts at 79-81°C.

Analysis for $C_8H_{13}NO_3$:

Calcd.	C 56.13%	H 7.65%	N 8.18%
Found	C 55.95%	H 7.64%	N 8.24%

Example 22

A mixture of 11.21 g (0.1 mole) 1-cyclopentenecarboxylic acid and 32.15 g (0.3 mole) benzylamine is heated under reflux under a nitrogen atmosphere for 70 hours. The excess benzylamine is distilled off under reduced pressure. The residue is treated with 100 ml benzene and 100 ml 5% hydrochloric acid and shaken thoroughly. After separation of the phases, the hydrochloric acid phase is evaporated off and the residue is recrystallized from an ethanol-ether mixture. In this way, 2.1 g trans-2-(benzylamino)-cyclopentanecarboxylic acid benzylamide hydrochloride is obtained which melts at 175-177°C.

Analysis for $C_{20}H_{25}N_2OCl$:

Calcd.	C 69.65%	H 7.31%	N 8.12%	Cl 10.28%
Found	C 69.26%	H 7.32%	N 7.99%	Cl 10.23%

From the benzene extract, by recrystallization from benzene, 1.2 g 1-cyclopentenecarboxylic acid benzylamide is obtained. Melting point: 112-114°C.

Analysis for $C_{13}H_{15}NO$:

Calcd.	C 77.57%	H 7.51%	N 6.96%
Found	C 77.57%	H 7.73%	N 6.91%

⑤

Int. Cl. 2:

C 07 C 103/19

C 07 C 102/00

① **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

DEUTSCHES



PATENTAMT

18825

DT 26 24 290 A 1

⑪

Offenlegungsschrift 26 24 290

⑫

Aktenzeichen:

P 26 24 290.0

⑬

Anmeldetag:

31. 5. 76

⑭

Offenlegungstag:

14. 4. 77

⑮

Unionspriorität:

⑯ ⑰ ⑱

2. 6. 75 Ungarn Cl-1580

⑤④

Bezeichnung:

Neue 2-Aminocycloalkancarbonsäuren, deren Derivate und ein Verfahren zu ihrer Herstellung

⑦①

Anmelder:

Chinoin Gyogyszer- es Vegyeszeti Termekek Gyara RT, Budapest

⑦④

Vertreter:

Lotterhos, H.W., Dr.-Ing., Pat.-Anw., 6000 Frankfurt

⑦②

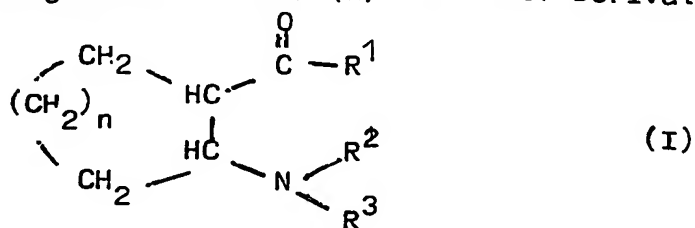
Erfinder:

Bernath, Gabor, Dipl.-Chem. Dr.; Gera, Lajos, Dipl.-Chem. Dr.;
Döndös, György, Dipl.-Chem. Dr.; Szeged;
Kovacs, Kalman, Dipl.-Chem. Dr.; Janvari geb. Kanyo, Erzsebet;
Sebestyen, Gyula, Dr.; Ecsery, Zoltan; Hermann geb. Vörös, Judit, Dr.;
Budapest (Ungarn)

DT 26 24 290 A 1

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung neuer 2-Aminocycloalkan-
carbonsäuren der allgemeinen Formel (I) und ihrer Derivate



10 worin

R^1 für Hydroxyl oder eine Gruppe der Formel $-N \begin{matrix} R^4 \\ R^5 \end{matrix}$ steht,

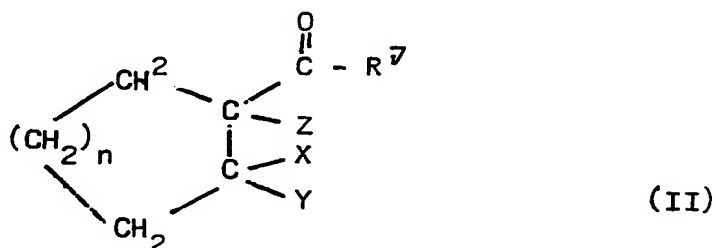
R^2 und R^3 Wasserstoff, Alkyl, Aralkyl, Aryl oder Acyl bedeuten mit der Einschränkung, daß für den Fall

15 $R^2 = \text{Wasserstoff}$ R^1 nur für $-N \begin{matrix} R^4 \\ R^5 \end{matrix}$ steht,

R^4 und R^5 für Wasserstoff, C_{1-8} -Alkyl, Aralkyl, Aryl oder Heteroaryl steht und

n 1 oder 2 bedeutet,

20 dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



worin

30 X Wasserstoff oder eine freie Valenz bedeutet, die mit Z oder Y eine Bindung eingehen kann,

Z Wasserstoff oder eine freie Valenz ist, die mit X eine Bindung eingehen kann,

Y für Wasserstoff, Sauerstoff oder eine Gruppe $-N \begin{matrix} R^8 \\ R^9 \end{matrix}$ steht,

35

R⁷ für eine leicht als Anion austretende Gruppe oder Atom, wie Hydroxyl, Halogen oder R⁹-COO- oder $-N \begin{matrix} \nearrow R^2 \\ \searrow R^3 \end{matrix}$ steht, wobei die Bedeutung von R² und R³ die gleiche wie oben ist und

5 R⁸ und R⁹ für Wasserstoff, Alkyl, Aralkyl, Aryl oder Acyl steht, mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)

A - B

(III)

umsetzt, worin

10 A für Wasserstoff, Hydroxyl, Halogen, Sauerstoff, Alkali- oder Erdalkalimetall oder eine Gruppe R¹⁰-COO- (mit R¹⁰ = Wasserstoff, Alkyl, Aralkyl oder Aryl) steht und

B für Wasserstoff, Acyl, Hydroxyl, ein komplexes Metallanhydridanion oder eine Gruppierung der Formeln

15 $-N \begin{matrix} \nearrow R^2 \\ \searrow R^3 \end{matrix}$ oder $= C \begin{matrix} \nearrow R^{11} \\ \searrow R^{12} \end{matrix}$

steht, worin die Bedeutung von R² und R³ die gleiche wie oben ist und

R¹¹ und R¹² Wasserstoff, Alkyl, Aralkyl oder Aryl bedeuten.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man 2-Aminocycloalkancarbonsäuren der allgemeinen Formel (II) mit Säuren oder Säurederivaten der allgemeinen Formel (III), so mit Säureanhydriden, Säurechloriden oder Estern umsetzt.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man 2-(Acylamino)-cycloalkancarbonsäuren der allgemeinen Formel (II) in Gegenwart saurer oder neutraler Kondensationsmittel mit Aminen der allgemeinen Formel (III) umsetzt.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man (Benzyloxycarbonylamino)-cycloalkancarbonsäuren oder -carbonsäureamide der allgemeinen Formel (II) mit Bromwasserstoff umsetzt.

5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man 2-Aminocycloalkancarbonsäureamide der allgemeinen Formel (II) mit Ameisensäure

oder einem Gemisch aus Ameisensäure und Essigsäureanhydrid umgesetzt.

6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man 2-Aminocycloalkancarbonensäureamide der allgemeinen Formel (II) mit Oxoverbindungen der allgemeinen Formel (III) umsetzt und die erhaltenen Schiff'schen Basen gewünschtenfalls reduziert.

7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man Cycloalkencarbonensäuren der allgemeinen Formel (II) mit Aminen der allgemeinen Formel (III) umsetzt.

8. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man 2-Alkyl-, Aralkyl- oder 2-(Arylamino)-cycloalkancarbonensäureamide der allgemeinen Formel (I) hydrolysiert.

9. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man 2-Oxocycloalkancarbonensäureester der allgemeinen Formel mit einem der allgemeinen Formel (III) umsetzt.

10. Verfahren nach den Ansprüchen 1-6 und 8, dadurch gekennzeichnet, daß man als Verbindungen der allgemeinen Formel (II) stereo-einheitliche cis- beziehungsweise trans-Cycloalkancarbonensäure-Derivate verwendet.

11. Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin die Bedeutung von R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und n die gleiche wie in Anspruch 1 ist, und die Säureadditionssalze dieser Verbindungen.

12. trans-2-Benzylamino-N-benzyl-cyclohexancarbonensäureamid und seine Säureadditionssalze.

13. trans-2-Amino-N-p-chlorphenyl-cyclohexancarbonensäureamid und seine Säureadditionssalze.

14. trans-2-Amino-N-p-chlorphenyl-hexahydroanthranylsäureamid und seine Säureadditionssalze.

15. cis-2-Amino-cyclohexancarbonensäureamid und seine

Säureadditionssalze.

16. cis-2-Amino-(N-p-bromphenyl)-cyclohexancarbon-
säureamid und seine Säureadditionssalze.

5 17. cis-2-Amino-(N-m-fluorphenyl)-cyclohexancarbon-
säureamid und seine Säureadditionssalze.

18. cis-2-amino-(N-p-tolyl)-cyclohexancarbonsäure-
amid und seine Säureadditionssalze.

19. cis-2-Amino-(N-m-trifluormethylphenyl)-cyclo-
hexancarbonsäureamid und seine Säureadditionssalze.

10 20. cis-2-Amino-(N-thiazol-2-yl)-cyclohexancarbon-
säureamid und seine Säureadditionssalze.

21. cis-2-Amino-(N-phenyläthyl)-cyclohexancarbon-
säureamid und seine Säureadditionssalze.

P 26 24 290.0

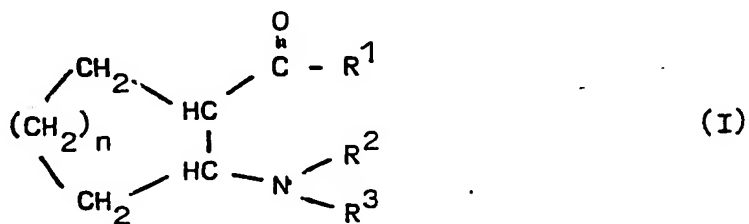
Chinoin Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára RT
Budapest IV, Tó utca 1-5, Ungarn

NEUE 2-AMINOCYCLOALKANCARBONSÄUREN, DEREN DERIVATE UND
EIN VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG

Die Erfindung betrifft neue, stereoisomere 2-
-Aminocycloalkancarbonsäuren, deren Derivate und ein Ver-
fahren zu ihrer Herstellung.

Die neuen Verbindungen entsprechen der allgemeinen

5 Formel (I)



16435-77n

/Fné

200015 11111

worin

R^1 für Hydroxyl oder eine Gruppe der Formel $-N \begin{matrix} \nearrow R^4 \\ \searrow R^5 \end{matrix}$ steht,

R^2 und R^3 Wasserstoff, Alkyl, Aralkyl, Aryl oder Acyl bedeuten mit der Einschränkung, daß für den Fall

5 $R^2 = \text{Wasserstoff}$ R^1 nur für $-N \begin{matrix} \nearrow R^4 \\ \searrow R^5 \end{matrix}$ steht,

R^4 und R^5 für Wasserstoff, C_{1-8} Alkyl, Aralkyl, Aryl oder Heteroaryl steht und

n 1 oder 2 bedeutet.

10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind durch die allgemeine Formel (I) eindeutig definiert. In der allgemeinen Formel (I) steht R^1 bevorzugt für eine Gruppe der Formel $-N \begin{matrix} \nearrow R^4 \\ \searrow R^5 \end{matrix}$, worin R^4 und R^5 vorzugsweise für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, zum Beispiel durch Chlor, Fluor, Brom oder Trifluormethyl substituiertes Phenyl, ferner für Phenylalkyl, wie zum Beispiel Phenyläthyl, und für Heteroaryl, insbesondere Thiazolyl, steht. R^2 und R^3 stehen bevorzugt für Wasserstoff oder Aralkyl, wie zum Beispiel Benzyl.

20 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) weisen wertvolle pharmakologische Wirkungen, in erster Linie entzündungshemmende, fiebersenkende, schmerzstillende und narkosepotentierende Wirkungen auf. Dies ist überraschend, denn aus der Literatur waren bisher für verwandte Verbindungen

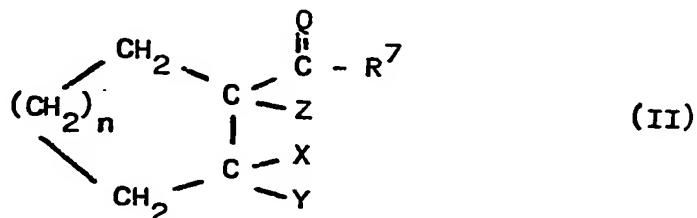
25 gänzlich andere oder überhaupt keine Wirkungen bekannt. In der USA-Patentschrift Nr. 3 510 492 ist die antibiotische und diuretische Wirkung von 2-Anilino- und 2-(Anilinomethyl)-cycloalkylaminen beschrieben. Einige der den Gegenstand der vorliegenden Anmeldung bildenden 2-Aminocycloalkancarbonsäure-Derivate werden zwar als Intermediäre erwähnt, über

30 ihre pharmakologische Wirkung jedoch nicht berichtet. Obwohl in der zitierten Patentschrift cis- und trans-Derivate aufgeführt sind, ist das dort beschriebene Verfahren zur Herstellung stereo-einheitlicher Verbindungen nicht geeignet, wie eigene reproduzierende Versuche bewiesen haben.

35

Aus der ungarischen Patentschrift Nr. 156 542 sind Cyclohexyl-(methyamin)- und 2-(Aminomethyl)-cyclohexylamin-Derivate bekannt, die als Beruhigungsmittel und zur Behandlung der Epilepsie eingesetzt werden können. Die oben
 5 beschriebene pharmakologische Wirkung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) ist demnach überraschend.

Weiterhin wurde gefunden, daß die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) erhalten werden können, wenn man Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



15 worin

X Wasserstoff oder eine freie Valenz bedeutet, die mit Z oder Y eine Bindung eingehen kann,

Z Wasserstoff oder eine freie Valenz ist, die mit X eine
 20 Bindung eingehen kann,

Y für Wasserstoff, Sauerstoff oder eine Gruppe $-\text{N} \begin{array}{l} \nearrow \text{R}^8 \\ \searrow \text{R}^9 \end{array}$ steht,

R⁷ für eine als Anion leicht austretende Gruppe oder Atom, wie Hydroxyl, Halogen oder R⁹-COO- oder $-\text{N} \begin{array}{l} \nearrow \text{R}^2 \\ \searrow \text{R}^3 \end{array}$
 25 steht, wobei die Bedeutung von R² und R³ die gleiche wie oben ist und

R⁸ und R⁹ für Wasserstoff, Alkyl, Aralkyl, Aryl oder Acyl steht, mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)

30 $\text{A} - \text{B} \quad (\text{III})$

umsetzt, worin

A für Wasserstoff, Hydroxyl, Halogen, Sauerstoff, Alkali- oder Erdalkalimetall oder eine Gruppe R¹⁰-COO- (mit R¹⁰ = Wasserstoff, Alkyl, Aralkyl oder Aryl) steht und

35 B für Wasserstoff, Acyl, Hydroxyl, ein komplexes Metall-

anhydridanion oder eine Gruppierung der Formel



steht, worin die Bedeutung von R^2 und R^3 die gleiche
 5 wie oben ist und
 R^{11} und R^{12} Wasserstoff, Alkyl, Aralkyl oder Arylgruppe
 bedeuten.

So können nach einer Ausführungsform des erfindungs-
 gemäßen Verfahrens zum Beispiel 2-Aminocycloalkancarbon-
 10 säuren der allgemeinen Formel (II) mit Säuren (z. B.
 Ameisensäure), Säurechloriden (z. B. Benzyloxycarbonylchlorid)
 oder Säureanhydriden (z. B. Essigsäureanhydrid) der allgemei-
 nen Formel (III) acyliert werden.

Die Reaktion wird vorzugsweise in einem geeigneten
 15 Lösungsmittel, zum Beispiel in Wasser, Benzol, Chloroform,
 Tetrachlorkohlenstoff, vorgenommen.. Das acylierende Agens
 kann jedoch auch ohne Lösungsmittel eingesetzt werden.
 Zum Binden der bei der Acylierung entstehenden Säure werden
 als Säureakzeptor anorganische oder organische Basen ver-
 20 wendet. Das Produkt scheidet sich entweder bei Kühlen des
 Reaktionsgemisches aus diesem in kristalliner Form aus
 oder wird - falls es als Natriumsalz gelöst vorliegt -
 durch Ansäuern ausgefällt. Die Kristalle werden nach
 Filtrieren abgetrennt und notwendigenfalls durch Umkristal-
 25 lisieren gereinigt.

Gemäß einer anderen Ausführungsform des erfindungs-
 gemäßen Verfahrens werden 2-(Acylamino)-cycloalkancarbon-
 säuren der allgemeinen Formel (II) in Gegenwart eines Säure-
 chlorides und einer Base, eines N,N'-disubstituierten Car-
 30 bamides beziehungsweise in Gegenwart sonstiger Konden-
 sationsmittel wie zum Beispiel Phosphorhalogenid, mit Aminen
 der allgemeinen Formel (III) umgesetzt. Die Reaktion wird
 zweckmäßig in einem inerten Lösungsmittel, zum Beispiel in
 Äthyläther, Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol oder einem an-
 35 deren aromatischen Lösungsmittel ausgeführt. Die Reaktions-

temperatur hängt von der Reaktionsbereitschaft der Komponenten ab und liegt zwischen -20 und $+130^{\circ}\text{C}$. Die entstandenen Produkte werden durch Filtrieren beziehungsweise Dekantieren mit anschließender Extraktion und Umkristallisation, beziehungsweise, falls sie gelöst vorliegen, durch
5 Abdestillieren des Lösungsmittels isoliert.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens werden 2-(Benzyloxycarbonylamino)-cycloalkancarbonsäureamide der allgemeinen Formel (II) mit Bromwasserstoff vorzugsweise in eisessigsaurer Lösung zu 2-Aminocycloalkancarbonsäureamiden der allgemeinen Formel (I)
10 umgesetzt. Die Reaktionstemperatur beträgt vorzugsweise etwa -5 bis 30°C . Das Reaktionsgemisch wird mit Äther versetzt, worauf sich das Hydrobromid der Verbindung der allgemeinen Formel (I) ausscheidet. Das Hydrobromid wird, falls
15 es kristallin anfällt, durch Filtrieren, falls es ein ölartiges Produkt ist, durch Dekantieren von dem Reaktionsgemisch abgetrennt. Das rohe Hydrobromid wird durch Umkristallisieren gereinigt und/oder die Base daraus freigesetzt, welche gewünschtenfalls weiter gereinigt werden
20 kann. Die Base kann in wäßriger Lösung mit Natriumcarbonat freigesetzt werden, sehr vorteilhaft kann die Freisetzung der Base jedoch auch mit Ionenaustauscherharzen erfolgen..

Gemäß einer weiteren Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens werden cis- und trans-2-Aminocycloalkancarbonsäureamide der allgemeinen Formel (II) in Ameisensäure gekocht oder in einem Gemisch aus Ameisensäure und Essigsäureanhydrid erwärmt, wobei die cis- beziehungsweise trans-Formylaminocycloalkancarbonsäureamide der allgemeinen
25 Formel (I) gewonnen werden. Bei der Durchführung der Reaktion wird zweckmäßig das formylierende Agens selbst, also die Ameisensäure beziehungsweise das Gemisch aus Ameisensäure und Essigsäureanhydrid, als Lösungsmittel verwendet. Es können jedoch auch übliche organische Lösungsmittel, wie chlorierte Alkane, aromatische Verbindungen usw.
30
35

als Lösungsmittel verwendet werden. Die Reaktion wird vorzugsweise bei 30-110 °C ausgeführt. Bei Abkühlen des Reaktionsgemisches scheidet sich das gebildete Produkt im allgemeinen kristallin ab und kann durch Filtrieren abgetrennt werden.

- 5 Falls das Produkt nicht kristallisiert, wird das Reaktionsgemisch eingedampft und der Rückstand notwendigenfalls umkristallisiert.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens werden N-substituierte 2-Aminocycloalkancarbonsäureamide der allgemeinen Formel (II) mit Oxoverbindungen der allgemeinen Formel (III) umgesetzt. Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel vorgenommen. Als Lösungsmittel können zum Beispiel Benzol oder andere Aromaten, ferner Methanol, Äthanol, chlorierte Kohlenwasserstoffe, usw. verwendet werden. Die Reaktion kann bei Zimmer-
15 temperatur ausgeführt werden, zur Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit kann jedoch auch erwärmt werden. Bei weniger reaktionsfähigen Oxoverbindungen werden vorzugsweise saure Katalysatoren eingesetzt. Die Reaktion kann auch
20 durch Abdestillieren des entstehenden Wassers, vorzugsweise mit einem nicht wassermischbaren Lösungsmittel, beschleunigt werden. Nach Beendigung der Reaktion wird das Reaktionsgemisch eingedampft und der Rückstand durch Umkristallisieren gereinigt. Die auf diese Weise erhaltenen Schiff'schen
25 Basen können gewünschtenfalls reduziert und auf diese Weise die 2-Alkyl-, 2-Aralkylaminocyclohexancarbonsäuren oder -carbonsäure-Derivate, so zum Beispiel die Carbonsäureamide gewonnen werden.

Die Reduktion kann als katalytische Hydrierung
30 ausgeführt werden, jedoch ist auch die Reduktion der Schiff'schen Basen mit komplexen Metallhydriden, zum Beispiel mit Natriumtetrahydroborat(III), sehr vorteilhaft. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft und das 2-Aminocycloalkancarbonsäure-Derivat entweder als Base oder als mit
35 einer Säure gebildetes Salz isoliert. Das Produkt wird

durch Umkristallisieren gereinigt.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens werden Cycloalkancarbonsäuren der allgemeinen Formel (II) mit Aminen der allgemeinen Formel (III) umgesetzt. Als Reaktionsmedium dient zweckmäßig der Überschuß des Amins. Die Reaktion wird vorzugsweise bei erhöhter Temperatur (100-200 °C) ausgeführt. Eine geeignete Temperatur ist auch der Siedepunkt des verwendeten Amins. Nach Beendigung der Reaktion wird das Gemisch abgekühlt und mit Äther versetzt, wobei das Produkt im allgemeinen kristallisiert. Falls keine Kristallbildung eintritt, wird der Aminüberschuß abdestilliert und der Rückstand durch Extraktion und Umkristallisieren gereinigt.

Die auf die beschriebene Weise erhaltenen trans-2-(Alkylamino)-, -(Aralkylamino)- oder -Arylamino)-cycloalkancarbonsäureamide der allgemeinen Formel (I) können gewünschtenfalls durch Hydrolyse in die entsprechenden 2-Aminocycloalkancarbonsäuren überführt werden. Hydrolysiert wird zweckmäßig in wäßriger Mineralsäure (z. B. Salzsäure) unter Erwärmen. Zur Verseifung des Säureamides können jedoch auch basische Stoffe verwendet werden. Bei salzsaurer Hydrolyse wird das Reaktionsgemisch anschließend eingedampft, wobei das 2-Aminocycloalkancarbonsäure-Derivat in Form seines Hydrochlorides zurückbleibt. Dieses wird durch Umkristallisieren gereinigt und/oder die Base daraus freigesetzt.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens werden 2-Oxocycloalkancarbonsäureester der allgemeinen Formel (II) mit Aminen der allgemeinen Formel (III) umgesetzt und auf diese Weise N-substituierte 2-Aminocycloalkancarbonsäureester erhalten. Die Reaktion wird vorzugsweise ohne Lösungsmittel, bei Zimmertemperatur ausgeführt, jedoch kann zur Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit auch erwärmt werden. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Umkristallisieren gereinigt.

Gewünschtenfalls kann das Produkt durch Reduktion zu dem N-substituierten 2-Aminocycloalkancarbonsäureester umgesetzt werden. Die Reduktion wird vorzugsweise in alkoholischer Lösung als katalytische Hydrierung ausgeführt, es kann jedoch auch nach anderen Methoden gearbeitet werden. Nach Beendigung der Reduktion wird die Lösung filtriert und der N-substituierte 2-Aminocycloalkancarbonsäureester durch Eindampfen gewonnen. Aus dem Produkt kann durch Hydrolyse die entsprechende N-substituierte 2-Aminocycloalkancarbonsäure hergestellt werden.

Beispiel 1

14,32 g (0,1 Mol) cis-2-Aminocyclohexancarbonsäure werden in 50 ml 2 n wäßriger Natronlauge gelöst. Die Lösung wird auf 0 °C gekühlt und unter Rühren werden gleichzeitig 18,77 g (0,11 Mol) Benzyloxycarbonylchlorid und 50 ml 2 n Natronlauge zugetropft. Bei dieser parallelen Zugabe ist darauf zu achten, daß die Reaktionsmischung immer schwach alkalisch ist. Das Reaktionsgemisch wird danach 1 Stunde lang bei 0 °C, anschließend 4 Stunden lang bei Zimmertemperatur gerührt. Dann wird mit 4x50 ml Äther extrahiert, um das nicht umgesetzte Benzyloxycarbonylchlorid zu entfernen. Die abgetrennte wäßrige Phase wird mit im Verhältnis 1:1 verdünnter Salzsäure angesäuert, das ausgeschiedene Produkt abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Nach Umkristallisieren aus Äthanol erhält man 23,7 g (85,47 %) cis-2-(Benzyloxycarbonylamino)-cyclohexancarbonsäure in Form einer weißen kristallinen Substanz, die bei 127-129 °C schmilzt.

Analyse für $C_{15}H_{19}NO_4$

Berechnet:	C 64,97 %	H 6,91 %	N 5,05 %
gefunden:	C 64,86 %	H 7,01 %	N 5,08 %

Beispiel 2

Aus 14,32 g (0,1 Mol) trans-2-Aminocyclohexancarbon-

säure wird auf die im Beispiel 1 beschriebene Weise in 93 %-iger Ausbeute die trans-2-(Benzyloxycarbonylamino)-cyclohexancarbonsäure hergestellt, die bei 145-147 °C schmilzt.

5	Analyse für $C_{15}H_{19}NO_4$			
	Berechnet:	C 64,97 %	H 6,91 %	N 5,05 %
	gefunden:	C 65,15 %	H 7,09 %	N 4,99 %

Beispiel 3

- 0,02 Mol cis- beziehungsweise trans-2-(Benzyloxycarbonylamino)-cyclohexan-carbonsäure werden in 70 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst. Die Lösung wird auf -10 °C gekühlt und unter Rühren und Kühlen mit 0,02 Mol Triäthylamin und 0,02 Mol Isobutyloxycarbonylchlorid versetzt. Das Gemisch wird 2-3 Minuten lang gerührt. Danach werden unter weiterem Rühren und Kühlen 0,02 Mol Triäthylamin in 20 ml auf -10 °C gekühltem, wasserfreiem Tetrahydrofuran zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei -5 bis -10 °C 5 Stunden lang gerührt und dann bei Zimmertemperatur 15 Stunden lang stehen gelassen. Der nach dem Eindampfen erhaltene Rückstand wird in einem Petroläther-Wasser-Gemisch (man kann als organische Lösungsmittel auch Diäthyläther oder Benzol verwenden) 20 Minuten lang geschüttelt. Dann wird filtriert, die erhaltene feste Substanz wird mit kalter 10 %-iger Natronlauge 5 Minuten lang digeriert. Danach wird erneut filtriert und das abfiltrierte Produkt mit Wasser neutral gewaschen.

Die Eigenschaften der auf diese Weise hergestellten cis-beziehungsweise trans-2-(Benzyloxycarbonylamino)-cyclohexancarbonsäureamide sind in den Tabellen 1 und 2 zusammengestellt.

Tabelle 1

Schmelzpunkte, Analysenergebnisse und Ausbeuten der N-substituierten cis-2-(Benzyloxycarbonylamino)-cyclohexan-carbonsäureamide

Amid	Extraktions- lösungsmittel	Schmp. °C und zum Umkristal- lisieren verwen- detes Lösungsm.	Analyse C%	Ber./gef. H% N%	Ausbeute %	
-amid	Wasser	148-149 (Aethanol)	65,20 65,00	7,30 7,49	10,14 9,70	61,23
-methylamid	Wasser	137-138 (Aethanol)	66,18 66,26	7,64 7,62	9,65 9,74	65,17
n-butylamid	Wasser	101-103 (Aethanol)	68,64 67,76	8,49 8,58	8,43 8,31	65,25
Cyclohexyl- amid	Äther	164-165 (Aethanol)	70,36 70,00	8,44 8,20	7,82 7,45	70,17
-anilid	Äther	172-173 (Aethanol)	71,58 71,52	6,87 6,92	7,94 7,79	72,20
o-toluidid	Äther	169-171 (Aethanol)	72,10 72,42	7,15 7,31	7,64 7,54	71,15
m-toluidid	Äther	186-188 (Aethanol)	72,10 71,97	7,15 6,98	7,64 7,38	70,27
p-toluidid	Benzol	178-179 (Aethanol)	72,10 72,10	7,15 7,18	7,64 7,40	72,35
fluoranilid	Äther	187-188 (Aethanol)	68,10 68,30	6,26 6,29	7,56 7,55	65,07
o-chloranilid	Äther	175-177 (Aethanol)	65,20 65,69	5,99 6,18	7,24 7,61	74,20
m-chloranilid	Äther	197-199 (Aethanol)	65,20 65,36	5,99 6,16	7,24 7,06	73,15
p-chloranilid	Äther	179-180 (Aethanol)	65,20 65,41	5,99 5,59	7,24 7,57	54,03 ⁺
p-bromanilid	Benzol	184-185 (Aethanol)	58,48 58,24	5,38 5,43	6,50 6,23	79,25
m-(trifluor- methyl)anilid	Benzol	167-169 (Aethanol)	62,85 62,42	5,52 5,45	6,66 6,61	64,38

Amid	Extraktions- lösungsmittel	Schmp. °C und zum Umkristal- lisieren verwen- detes Lösungsm.	Analyse C%	Ber./gef. H%	N%	Ausbeut %
p-methoxy- anilid	Äther	170-172 (Aethanol)	69,08 69,07	6,85 6,94	7,32 7,09	63,10
p-äthoxy- anilid	Benzol	165-167 (Aethanol)	69,67 69,27	7,12 7,10	7,07 6,78	62,15
-benzylamid	Äther	125-127 (Aethanol)	72,10 71,80	7,15 7,34	7,64 7,20	69,36
p-chlorbenzyl- amid	Benzol	160-161 (Aethanol)	65,91 66,47	6,29 6,25	6,99 6,83	68,70
p-methoxy- benzylamid	Benzol	140-142 (Aethanol)	69,67 69,77	7,12 7,00	7,07 7,05	65,30
2-(phenyl- äthyl)-amid	Äther	154-155 (Aethanol)	72,60 72,69	7,42 7,38	7,36 7,72	68,45
2-(3,4-di- methoxy- phenyl)- äthylamid	Äther	137-139 (Aethanol)	68,17 67,95	7,32 7,45	6,36 6,26	65,40
2-(p-sulfa- moylphenyl)- äthylamid	Benzol	155-157 (Aethanol)	60,11 59,70	6,36 6,41	9,14 9,19	71,20
3-pyridylamid	Benzol	173-174 (Aethanol)	67,97 68,43	6,56 6,62	11,89 11,53	70,15
2-chinoxalyl- amid	Äthylacetat	195-197 (Dioxan)	67,96 68,43	6,45 6,05	13,78	49,57
2-(2-pyridyl- äthyl)-amid	Benzol	142-143 (Aethanol)	69,27 68,90	7,13 7,52	11,01 10,57	67,15
2-thiazolalyl- amid	Benzol	187-189 (Aethanol)	60,14 60,10	5,89 6,01	11,69 11,40	68,30
2-benzthia- zolylamid	Äther	205-208 (Benzol)	64,21 64,24	6,12 ³ 5,92	10,21 10,13	55,20

+) mit der Dicyclohexyl-carbodiimid-Methode hergestellt.

Tabelle 2

Schmelzpunkte, Analysenergebnisse und Ausbeuten der N-substituierten trans-2-(Benzyloxycarbonylamino)-cyclohexan-carbonsäureamide

Amid	Extraktions lösungsmittel	Schmp. °C und zum Umkristal- lisieren verwen- detes Lösungs- m.	Analyse C%	Ber./gef.			Ausbeute %
				H%	N%		
n-butylamid	Wasser	187-189 (Aethanol)	68,64 69,19	8,49 8,84	8,43 8,92		61,13
cyclohexylamid	Äther	239-241 (Aethanol)	70,36 70,41	8,44 8,63			61,35
p-toluidid	Benzol	228-230 (Dioxan)	72,10 72,32	7,15 7,27	7,64 7,37		68,27
p-chloranilid	Benzol	242-244 (Aethanol)	65,20 64,80	5,99 6,00	7,24 7,38		71,10
p-bromanilid	Benzol	251-253 (Methanol)	58,48 58,88	5,38 5,91	6,50 6,44		70,17
benzylamid	Äther	223-225 (Aethanol)	72,10 71,87	7,15 7,16	7,64 7,84		61,20
(2-phenyläthyl)-amid	Äther	185-187 (Aethanol)	72,60 72,90	7,42 7,47	7,36 7,56		63,30

Beispiel 4

- Zu 0,02 Mol cis- beziehungsweise trans-2-(Benzyl-oxycarbonylamino)-cyclohexan-carbonsäureamid werden 40 ml eisessigsäure 20 %-ige Bromwasserstofflösung gegeben. Das
- 5 Reaktionsgemisch wird bei Zimmertemperatur eine Stunde lang stehen gelassen und dann mit Äther versetzt. Dadurch scheidet sich das 2-Aminocyclohexan-carbonsäureamid-hydrobromid in Form einer öligen Substanz aus, welche durch Reiben mit einem Glasstab zum Kristallisieren gebracht wird. Die nun-
- 10 mehr kristalline Substanz wird abfiltriert und mit Äther gewaschen, Die Base wird mit 10 %-iger Natriumcarbonatlösung

freigesetzt.

In den Fällen, wo die Kristallisierung des Hydrobromids nicht gelingt, wird die Base aus der öligen Substanz mittels Ionenaustauscher (Varion AD, Anionenaustauscherharz) freigesetzt. Zu diesem Zweck wird das Anionenaustauscherharz Varion AD mit 0,5 n Natronlauge in OH-Form gebracht und die mit einem im Verhältnis 1:1 bereiteten Methanol-Wasser-Gemisch angesetzte Lösung des 2-Aminocyclohexan-carbonsäureamids auf die Säule aufgebracht. Eluiert wird mit demselben Lösungsmittelgemisch. Das Eluat wird eingedampft und der Eindampfrückstand umkristallisiert.

Die Eigenschaften der auf diese Weise hergestellten 2-Aminocyclohexan-carbonsäureamide sind in den Tabellen 3 und 4 zusammengestellt.

Tabelle 3

Schmelzpunkte, Analyseergebnisse und Ausbeuten der N-substituierten
cis-2-Aminocyclohexan-carbonsäureamide

Amid	Form	Schmp. °C und zum Umkrist. verwendetes Lösungsmittel	Analyse		Ber./gef.		Ausbeute %
			C%	H%	N%	Br%	
n-Butylamid	Base	39-42 (Benzol- Petroläther)	66,63 65,99	11,18 10,82	14,13 14,01		54,17
n-Butylamid	Hydro- bromid	142-144 (Ätha- nol-Aether)	56,27 55,80	9,88 10,19	11,98 11,78		51,27 51,27
Cyclohexyl- amid	Hydro- bromid	204-207 (Zers.) (Äthanol- Aether)	51,14 51,67	8,25 8,49	9,18 9,53	26,17 26,08	63,06
anilid	Base	143-144 (Äthanol)	71,53 72,11	8,31 8,33	12,83 12,03		71,02
anilid	Hydro- bromid	188-191 (Zer- setzung; Äthanol)	52,19 51,73	6,40 6,21	9,36 9,18	26,71 26,67	68,27
o-toluidis	Base	92-93 (Äther)	72,39 72,34	8,68 8,54	12,06 11,52		71,21
m-toluidid	Base	130-133 (Benzol)	72,39 72,95	8,68 8,56	12,06 11,62		67,10
p-toluidid	Hydro- bromid	200-203 (Äthanol)	53,69 53,77	6,76 7,08	8,95 8,71	25,51 25,52	78,15
-fluor- anilid	Hydro- bromid	207-210 (Zers.) (Äthanol)	49,22 48,92	5,72 5,77	8,83 8,79	25,19 25,12	63,17
o-chlor- anilid	Hydro- bromid	168-170 (Äthanol)	46,79 46,39	5,44 5,75	8,40 8,30	23,94 23,68	77,51
m-chlor- anilid	Base	121-123 (Benzol)	61,77 61,85	6,78 6,68	11,09 10,90		69,31
p-chlor- anilid	Base	121-123 (Äthanol)	61,77 61,75	6,78 6,90	11,09 11,10		82,31
p-chlor- anilid	Hydro- bromid	197-200 (Äthanol)	46,79 47,20	5,44 5,80	8,40 8,19		79,31
p-brom anilid	Base	140-142 (Äthanol)	52,52 52,02	5,77 5,81	9,43 9,59		75,17

Namen	Form	Schmp. °C und zum Umkrist. verwendetes Lösungsmittel	Analyse		Ber./gef.		Ausbeut %
			C%	H%	N%	Br%	
(Trifluor- äthyl)-ani-	Hydro- bromid	169-172 (Aethanol)	45,80 45,53	4,94 5,13	7,64 7,95	21,76 21,81	62,27
methoxy- amid	Hydro- bromid	135-138 (Aethanol- Aether)	51,07 51,16	6,43 6,80	8,51 8,40		70,27
äthoxy- amid	Base	95-96 (Benzol)	68,66 68,91	8,45 8,88	10,68 10,56		68,71
äthoxy- amid	Hydro- bromid	122-126 (Aethanol)	52,48 51,91	6,78 7,41	8,16 7,91		65,31
benzylamid	Base	55-57 (Aetha- nol-Aether)	72,38 72,03	8,68 8,53	12,06 11,54		71,21
chlorben- amid	Base	60-63 (Aetha- nol-Aether)	63,03 63,40	7,18 7,31	10,50 10,86		72,23
methoxy- benzylamid	Hydro- bromid	194-196 (Aethanol)	52,48 52,70	6,75 6,88	8,08 8,38	23,28 23,30	68,31
(phenyl- äthyl)-amid	Base	86-88 (Aetha- nol-Aether)	73,12 73,24	9,00 8,81	11,37 11,86		69,45
(3,4-di- äthoxyphe- nyl)-äthyl- amid	Base	69-71 (Aethanol- Aether)	66,64 66,25	8,55 8,81	9,14 9,42		70,15
pyridyl- amid	Base	131-133 (Aetha- nol-Aether)	65,72 65,87	7,81 9,16	8,04 8,94		63,21
chinoxalyl- amid	Base	165-167 (Benzol)	66,41 66,64	7,06 6,63			51,50
(2-pyridyl)- äthylamid	Base	60-62 (Aetha- nol-Aether)	67,99 68,40	8,56 8,71	16,99 16,69		95,30
thiazolyl- amid	Base	156-158 (Aethanol)	53,31 53,58	6,71 6,98	18,65 18,27		69,87

Tabelle 4

Schmelzpunkte, Analysenergebnisse und Ausbeuten der N-substituierten trans-2-Aminocyclohexan-carbonsäureamide

Amid	Form	Schmp. °C und zum Umkristal- lisieren verwen- detes Lösungsm.	Analyse		Ber./gef.		Ausbeute %
			C%	H%	N%	Br%	
n-Butylamid	Base	72-75 (Aethanol Aether)	66,63 66,49	11,18 11,40	14,13 13,42		49,11
p-toluidid	Base	140-141 (Aethanol)	72,39 72,67	8,68 8,75	12,06 11,37		78,27
o-toluidid	Hydro- bromid	206-209 (Aethanol)	53,68 54,20	6,76 6,79	8,95 8,70		65,5
p-chloranilid	Base	161-163 (Aethanol)	61,77 64,41	6,78 7,05	11,09 11,73		77,21
p-chlor- anilid	Hydro- bromid	228-230 (Aethanol)	46,79 46,43	5,44 5,41	8,40 8,12	23,94 24,00	65,25
p-brom- anilid	Hydro- bromid	255-257 (Aethanol)	41,30 41,14	4,80 4,39	7,41 7,44	21,14 20,93	70,03
- phenyl- äthylamid	Base	98-101 (Aethanol)	73,12 72,83	9,00 9,21	11,37 11,12		60,21
2-(3,4-di- methoxy- phenyl)- äthylamid	Base	120-122 (Aethanol- Aether)	66,64 66,31	8,55 8,39	9,14 9,04		65,11

Beispiel 5

Ein Gemisch aus 41,6 g (0,15 Mol) cis-2-(Benzyloxy-carbonyl-amino)-cyclohexancarbonsäure, 30,05 g (0,15 Mol) Dicyclohexylcarbodiimid und 19,14 g p-Chloranilin in 420 ml absolutem Tetrahydrofuran wird einen Tag lang stehen gelasser. Dann wird das ausgeschiedene N,N'-Dicyclohexyl-carbamid abfiltriert und mit Tetrahydrofuran gewaschen. Waschflüssigkeit und Filtrat werden vereinigt, eingedampft und die zurückbleibenden 67,5 g harziger Substanz aus 100 ml Äther umkristallisiert. Die Kristalle werden abfiltriert und aus 500 ml Äthanol erneut umkristallisiert. Auf diese Weise erhält man 31,35 g (54,03 %) cis-2-(Benzyloxy-carbonyl-amino)-cyclohexancarbonsäure-p-chloranilid, das bei 177-179 °C schmilzt.

15 Analyse für $C_{21}H_{23}N_2O_3Cl$:

Berechnet: C 65,2 % H 5,99 % N 7,24 %

gefunden: C 65,41% H 5,39 % N 7,57 %.

Die Mutterlauge wird auf etwa 100 ml eingengt und gekühlt. Auf diese Weise werden 15,25 g (2,02 %) N-cis-2-(Benzyloxycarbonylamino)-1-cyclohexylcarbonyl-N,N'-dicyclohexylcarbamid gewonnen, das bei 113-115 °C schmilzt.

20 Analyse für $C_{28}H_{41}N_3O_4$

Berechnet: C 69,63 % H 8,54 % N 8,69 %

gefunden: C 69,22 % H 8,65 % N 8,65 %.

Beispiel 6

25 Zu 4,3 g (0,03 Mol) cis-2-Aminocyclohexan-carbonsäure werden 5,52 g (0,12 Mol) 98-100 %-ige Ameisensäure und 12,35 g (0,12 Mol) Essigsäureanhydrid gegeben. Das Gemisch wird 90 Minuten lang bei 35-40 °C gehalten. Dabei gehen die Substanzen in Lösung, und nach einigen Minuten beginnt die Kristallausscheidung. Das kristallisierende Gemisch wird bei 0 °C einen Tag lang stehen gelassen. Dann werden die Kristalle abfiltriert, Auf diese Weise werden 3,8 g cis-2-(Formylamino)-cyclohexan-carbonsäure

erhalten. Das Produkt schmilzt bei 206-208 °C.

Analyse für $C_8H_{13}NO_3$:

Berechnet:	C 56,13 %	H 7,65 %	N 8,18 %
gefunden:	C 56,33 %	H 7,76 %	N 7,72 %

5 Beispiel 7

0,02 Mol des entsprechend substituierten cis- beziehungsweise trans-2-Aminocyclohexan-carbonsäureamides werden in 5,52 g (0,12 Mol) Ameisensäure gelöst. Zu der Lösung werden 12,35 g (0,12 Mol) Essigsäureanhydrid gegeben.

10 Das Gemisch wird bei 35-40 °C 2 Stunden lang stehen gelassen. Die sich beim Abkühlen ausscheidenden Kristalle werden abfiltriert und so lange umkristallisiert, bis der Schmelzpunkt konstant bleibt. Die auf diese Weise erhaltenen Verbindungen sind in der Tabelle 5 zusammengefaßt.

Tabelle 5

Schmelzpunkte, Ausbeuten und Analysenergebnisse der N-substituierten cis- und trans-2-(Formylamino)-cyclohexan-carbonsäureamide

Amid	Schmp. °C und zum Umkrist. verwendetes Lösungsmittel	Analyse C%	Ber./gef. H% N%	Ausbeute %	Konfigu- ration
n-butylamid	127-129 (Aethanol)	63,69 63,46	9,86 10,03	12,38 12,28	71,30 b
p-chlor- anilid	230-232 (Aethanol)	59,89 60,10	6,10 6,38	9,98 9,81	52,91 a, b
m-brom- anilid	243-245 (Methanol)	51,81 51,69	5,27 5,45	8,62 9,05	78,27 b
p-äthoxy- anilid	183-185 (Methanol)	66,18 66,95	7,64 7,53	9,65 9,89	75,17 b
2-(3,4-di- methoxy- phenyl)- äthylamid	167-169 (Aethanol)	64,55 64,47	7,84 7,97	8,38 8,34	68,13 b
3-pyridyl- amid	217-219 (Aethanol)	63,14 62,87	6,93 6,93	16,99 16,91	65,27 b
-chlor- anilid	262-264 (Aethanol)	59,89 60,22	6,10 6,37	9,98 9,95	60,27 a, c

Konfiguration: "a" entsteht bei Formylieren mit Triäthylorthoformiat

"b" = cis-Konfiguration

"c" = trans-Konfiguration.

Beispiel 8

14,32 g (0,1 Mol) cis-2-Amino-cyclohexancarbonsäure werden unter Rühren in 60 ml Wasser gelöst und zu der Lösung 25,2 g (0,25 Mol) Essigsäureanhydrid gegeben. Das Gemisch wird eine Stunde lang gerührt und dann bei 0 bis +5 °C 15 Stunden lang stehen gelassen. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert und aus Äthanol umkristallisiert. Auf

diese Weise werden 10,92 g (59 %) cis-2-(Acetylamino)-cyclohexancarbonsäure erhalten, die bei 149-151 °C schmilzt.

Durch Eindampfen der Mutterlauge können weitere 3,52 g (19,01 %) Produkt erhalten werden.

5 Analyse für $C_9H_{15}NO_3$:

Berechnet: C 58,37 % H 8,16 % N 7,56 %

gefunden: C 58,25 % H 8,34 % N 7,37 %.

Beispiel 9]

10 Aus 14,32 g (0,10 Mol) trans-2-Aminocyclohexancarbonsäure werden auf die im Beispiel 8 beschriebene Weise 14,36 g (77,54 %) trans-2-(Acetylamino)-cyclohexancarbonsäure hergestellt. Das Produkt schmilzt bei 206-208 °C.

Beispiel 10

15 1 Mol cis- beziehungsweise trans-2-(Acetylamino)-cyclohexancarbonsäure wird in 1800 ml wasserfreiem Toluol suspendiert und der Suspension 1 Mol Amin zugesetzt. Danach wird zu der Mischung 0,33 Mol Phosphortrichlorid in 900 ml wasserfreiem Toluol zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 2 Stunden lang am Rückfluß gekocht. Die toluolische Lösung wird abdekantiert und bei 0 °C einen Tag lang stehen
20 gelassen. Die ausgeschiedenen Kristalle werden abfiltriert und aus den in den Tabellen 6 und 7 angegebenen Lösungsmitteln bis zum Erreichen des konstanten Schmelzpunktes umkristallisiert. Die Daten der hergestellten Verbindungen sind in den folgenden Tabellen 6 und 7 zusammengestellt.

Tabelle 6

Schmelzpunkte, Analysenergebnisse und Ausbeuten der N-substituierten cis-2-(Acetylamino)-cyclohexancarbonsäureamide

Amid	Schmp. °C und zum Umkrist. verwendetes Lösungsmittel	Analyse	Ber./gef.		Ausbeute %
		C%	H%	N%	
n-butylamid	133-135 (Chloroform- Aether)	64,95 64,64	10,06 10,02	11,65 11,37	55,73
anilid	211-213 (Aethanol)	69,22 69,27	7,75 7,82	10,76 11,50	70,30
p-brom-anilid	237-238 (Aethanol)	53,11 52,89	5,65 5,47		68,30
2-(3,4-dimethoxyphenyl)- äthylamid	166-168 (Aethanol)	65,48 64,87	8,10 7,67	8,04 7,94	68,20

Tabelle 7

Schmelzpunkte, Analysenergebnisse und Ausbeuten der N-substituierten trans-2-(Acetylamino)-cyclohexancarbonsäureamide

Amid	Schmp. °C und zum Umkrist. verwendetes Lösungsmittel	Analyse	Ber./gef.		Ausbeute %
		C%	H%	N%	
n-butylamid	218-222 (Aethanol)	64,95 64,68	10,06 10,20	11,65 11,19	59,30
anilid ^{*)}	266-285 (Aethanol)	69,22 69,60	7,75 8,03	11,65 10,70	5,15 ^{*)}
p-chloranilid	283-285 (Aethanol)	61,12 60,93	6,50 6,60	9,50 9,25	85,51
p-bromanilid	289-290 (Methanol)	53,11 52,93	5,65 5,75		74,20
benzylamid	191-192 (Aethanol)	70,04 69,29	8,08 8,19	10,21 10,21	71,30
2-(3,4-dimethoxyphenyl)- äthylamid	198-200 (Aethanol)	65,48 64,98	8,10 8,33	8,04 8,85	69,15

^{*)} Dieses Anilid ist ein Nebenprodukt, das bei der in Ana-

- logie zu der Chinazolin-Synthese nach GRIMMEL (J.A.C.S. 68, 542 /1946/) vorgenommenen Reaktion von cis-2-(Acetylamino)-cyclohexancarbonsäure und Anilin entsteht und durch fraktionierte Kristallisation von dem als Hauptprodukt entstehenden
- 5 cis-Anilid abgetrennt werden kann.

Beispiel 11

- 0,1 Mol Benzaldehyd oder 0,1 Mol Salicylaldehyd und 0,1 Mol N-substituiertes cis-2-Amino-cyclohexancarbonsäureamid werden in 200 ml des jeweiligen, in der Tabelle 8 aufgeführten Lösungsmittels bei 50 - 60 °C eine Stunde lang
- 10 gerührt. Dann wird das Gemisch eingedampft und der Eindampfdruckstand aus dem in der Tabelle 8 angegebenen Lösungsmittel so lange umkristallisiert, bis der konstante Schmelzpunkt erreicht ist. Die Daten der erhaltenen Produkte
- 15 sind in der folgenden Tabelle 8 zusammengefaßt.

Tabelle 8

Schmelzpunkte, Ausbeuten und Analysenergebnisse der Schiff'schen Basen von cis-2-Aminocyclohexan-carbonsäureamiden

Schiff'sche Base von cis-2-Amino-cyclo- hexancarbonsäure	zur Um- setzung verw. Lsm.	Schmp. °C u. zum. Um- krist.verw. Lsg.	Analyse C%	Ber./gef. H%	N%	Ausbeu %
-butylamid und Benzaldehyd	Benzol	112-114 (Aether)	71,49 70,83	8,67 8,34	9,26 9,21	79,55
-anilid und Benzaldehyd	Methanol	139-141 (Aethanol)	78,41 78,34	7,24 7,07	7,34 7,07	85,37
-anilid und Salicyl- aldehyd	Methanol	173-175 (Methanol)	74,51 74,72	6,88 7,06	8,69 8,41	89,73
-benzylamid und Sali- cylaldehyd	Benzol	153-155 (Benzol)	74,98 75,15	7,19 7,34	8,33 8,19	89,34

Beispiel 12

5,04 g (0,04 Mol) 1-Cyclohexancarbonsäure werden zusammen mit 21,43 g (0,2 Mol) Benzylamin unter Stickstoffatmosphäre am Rückfluß 80 Stunden lang gekocht. Anschließend wird der Überschuß des Benzylamins im Vakuum abdestilliert und der Rückstand in 40 ml Äther aufgenommen. Dabei beginnt die Substanz zu kristallisieren. Die Kristalle werden abfiltriert, mit Äther gewaschen und dann getrocknet. Nach Umkristallisieren aus Benzol erhält man 7,90 g (61,2 %) trans-2-(Benzylamino)-cyclohexancarbonsäure-benzylamid, das bei 116-118° C schmilzt. Das aus einem Gemisch von Äthanol und Äther umkristallisierte Hydrochlorid schmilzt bei 192-194 °C.

Analyse für $C_{21}H_{26}N_2O$:

Berechnet:	C 78,21 %	H 8,13 %	N 8,69 %
15 gefunden:	C 78,27 %	H 8,43 %	N 8,54 %.

Die bei der Aufarbeitung des Reaktionsgemisches erhaltene ätherische Mutterlauge wird eingedampft und der Rückstand aus wäßrigem Äthanol umkristallisiert. Auf diese Weise werden 1,2 g 1-Cyclohexancarbonsäure-benzylamid gewonnen, das bei 88-90 °C schmilzt.

Analyse für $C_{14}H_{17}NO$:

Berechnet:	C 78,18 %	H 7,96 %	N 6,51 %
gefunden:	C 78,1 %	H 7,98 %	N 6,96 %.

Beispiel 13

25 Aus 1,23 g (0,01 Mol) 1-Cyclohexancarbonsäure und 3,73 g (0,04 Mol) Anilin werden auf die im Beispiel 12 beschriebene Weise 0,8 g (27,2 %) trans-2-(Phenylamino)-cyclohexansäureanilid hergestellt, das bei 194-196 °C schmilzt.

Analyse für $C_{19}H_{22}NO_2$:

30 Berechnet:	C 77,52 %	H 7,53 %	N 9,52 %
gefunden:	C 77,05 %	H 7,05 %	N 9,60 %.

Beispiel 14

6,45 g (0,02 Mol) trans-2-(Benzylamino)-cyclohexan-

carbonsäure-benzylamid werden in 48 ml im Verhältnis 1:3 verdünnter Salzsäure 60 Stunden lang am Rückfluß gekocht. Danach wird das Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft und der Eindampfrückstand aus 25 ml Wasser umkristallisiert. Man erhält 6 g eines kristallinen Produktes, aus welchem mit frisch gefälltem Silbercarbonat die Base freigesetzt wird. Man erhält 2,9 g trans-2-(Benzylamino)-cyclohexancarbonsäure, die bei 227-229 °C schmilzt.

Beispiel 15

- 10 2,86 g (0,02 Mol) cis-2-Aminocyclohexancarbonsäure und 2,12 g (0,02 Mol) Benzaldehyd werden in 30 ml Methanol am Rückfluß 90 Minuten lang gekocht. Dann wird das Reaktionsgemisch zur Trockne eingedampft und der Rückstand aus Athanol umkristallisiert, 2,9 g cis-2-(Benzalamino)-cyclohexancarbonsäure werden erhalten, die bei 144-146 °C schmilzt.

Analyse für $C_{14}H_{17}NO_2$

Berechnet: C 72,7 % H 7,41 % N 6,06 %
 gefunden: C 72,5 % H 7,78 % N 6,42 %.

- 20 2,31 g (0,01 Mol) cis-2-(Benzalamino)-cyclohexancarbonsäure werden in 60 ml Äthanol gelöst und danach unter Rühren und Kühlen 0,57 g (0,015 Mol) Natrium-[tetrahydro-
 -bräat(III)] zugesetzt. Das Gemisch wird unter Rühren 5 Stunden lang gekühlt und dann bei Zimmertemperatur eine Nacht lang stehen gelassen. Anschließend wird mit Eisessig auf pH
 25 6, dann mit Salzsäure auf pH 3 angesäuert und schließlich eingedampft. Der Rückstand wird bis zum Erreichen des konstanten Schmelzpunktes aus Äthanol umkristallisiert. 1,8 g (66,72 %) cis-2-(Benzylamino)-cyclohexancarbonsäurehydrochlorid werden erhalten, das bei 212-214 °C schmilzt.

- 30 Analyse für $C_{14}H_{20}NO_2Cl$:

Berechnet: C 62,32 % H 7,47 % N 5,12 % Cl 13,14 %
 gefunden: C 61,76 % H 7,92 % N 5,33 % Cl 12,95 %.

Beispiel 16

14,32 g (0,1 Mol) cis-2-Aminocyclohexancarbonsäure werden in 32 ml 85 %-iger Ameisensäure gelöst und der Lösung 27 ml 35 %-ige wäßrige Formaldehydlösung zugesetzt. Das
5 Gemisch wird 5 Stunden lang bei 100 °C gehalten und dann im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Wasser gelöst, die wäßrige Lösung mit 2 x 50 ml Äthylacetat extrahiert und der Extrakt zur Trockne eingedampft. Der Eindampfrückstand wird aus Äthylacetat umkristallisiert. Auf diese
10 Weise werden 7,25 g cis-2-(Dimethylamino)-cyclohexancarbonsäure erhalten, die bei 171-173 °C schmilzt.

Analyse für $C_{19}H_{17}NO_2$

Berechnet: C 63,14 % H 10,90 % N 8,18 %

gefunden: C 63,39 % H 10,22 % N 7,95 %

15 Beispiel 17

Ein Gemisch aus 17,02 g (0,1 Mol) 2-Oxo-cyclohexancarbonsäureäthylester und 9,31 g (0,1 Mol) Anilin wird in einem Vakuumexsikkator 10 Tage lang stehen gelassen. Die
20 entstandenen Kristalle werden aus 25 ml Äthanol umkristallisiert. Man erhält 18,25 g (74,4 %) 2-(Phenylamino)-cyclohexencarbonsäure-äthylester, der bei 58 °C schmilzt.

12,27 g (0,05 Mol) 2-(Phenylamino)-cyclohexencarbonsäure-äthylester werden in Gegenwart von 5 g mit Äthanol
25 neutral gewaschenem Raney-Nickel bei einem Anfangsdruck von 100 atm hydriert. Nach Beendigung der Hydrierung wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wird bei 2-3 Torr destilliert. Man erhält
9,5 g (76,8 %) 2-(Phenylamino)-cyclohexancarbonsäure-äthylester. Dieser wird in einem mit Rückflußkühler versehenen
30 Kolben zusammen mit im Verhältnis 1:2 verdünnter wäßriger Salzsäure 5 Stunden lang gekocht. Die abgekühlte Lösung wird mit 80 ml Äther extrahiert. Die wäßrige Phase wird bei 0 °C einen Tag lang zum Kristallisieren stehen gelassen. Danach
werden die ausgeschiedenen Kristalle abfiltriert, mit 2 x 50

ml Äther, danach mit 3 x 50 ml Benzol gewaschen. Die Substanz wird in Wasser gelöst, die Lösung mit Aktivkohle geklärt und dann zur Trockne eingedampft. Der Eindampfrückstand wird aus einem Gemisch von Äthanol und Äther umkristallisiert.

- 5 Man erhält 4,3 g (43,7 %) 2-(Phenylamino)-cyclohexancarbonsäure-hydrochlorid, das bei 168-170 °C schmilzt.

Analyse für $C_{13}H_{18}NO_2Cl$

Berechnet: C 61,04 % H 7,09 % N 5,48 % Cl 13,90 %

gefunden: C 61,47 % H 6,82 % N 5,34 % Cl 13,58 %.

10 Beispiel 18

Aus 5,1 g (0,03 Mol) 2-Oxo-cyclohexancarbonsäure-äthylester und 5,44 g Homoveratrilamin werden auf die in Beispiel 17 beschriebene Weise 8,8 g (80,7 %) 2-(Homoveratrilamino)-cyclohexancarbonsäure-äthylester erhalten. Dieses

- 15 Produkt wird in 100 ml im Verhältnis 1:2 verdünnter Salzsäure 4 Stunden lang am Rückfluß gekocht. Danach wird das Reaktionsgemisch zur Trockne eingedampft. Man erhält 8 g eines gelblich-weißen Pulvers, aus dem nach zweimaligem Umkristallisieren aus 80 ml Äthanol 5,8 g (64,5 %) 2-(Homoveratrilamino)-cyclohexancarbonsäure-hydrochlorid erhalten werden, das bei 227-228 °C schmilzt (überwiegend cis-Isomer).

Analyse für $C_{17}H_{26}NO_4Cl$:

Berechnet: C 59,37 % H 7,62 %

gefunden: C 59,00 % H 7,89 %.

- 25 5,09 g (0,03 Mol) Silbernitrat werden in 40 ml destilliertem Wasser gelöst. Der Lösung werden 1,59 g (0,015 Mol) wasserfreies Natriumcarbonat in 60 ml destilliertem Wasser zugegeben. Der gebildete Niederschlag von Silbercarbonat wird auf einem Büchner-Filter filtriert und
30 mit destilliertem Wasser silberfrei gewaschen. Dieses Silbercarbonat wird zu einer Lösung von 3,44 g (0,01 Mol) 2-(Homoveratrilamino)-cyclohexancarbonsäure-hydrochlorid in 80 ml destilliertem Wasser gegeben. Das Gemisch wird 2 Stunden lang geschüttelt, dann mit 50 ml destilliertem

Wasser versetzt und filtriert. Das Filtrat wird mit Aktivkohle geklärt und dann zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird aus Äthanol umkristallisiert. Man erhält 1,95 g (63,45 %) 2-(Homoveratrilamino)-cyclohexancarbonsäure, die bei 179-181 °C schmilzt.

Analyse für $C_{17}H_{25}NO_4$

Berechnet: C 66,42 % H 8,20 % N 4,56 %

gefunden: C 65,92 % H 8,35 % N 4,58 %

Beispiel 19

10 Aus cis- beziehungsweise trans-2-Aminocyclopentancarbonsäure wird auf die im Beispiel 1 beschriebene Weise die cis- beziehungsweise trans-2-(Benzyloxycarbonylamino)-cyclopentancarbonsäure hergestellt.

15 Im Falle der cis-2-(Benzyloxycarbonylamino)-cyclopentancarbonsäure scheidet sich das Produkt beim Ansäuern mit Salzsäure als viskoses Öl aus, welches mit Äthylacetat extrahiert wird. Das Extrakt wird über Natriumsulfat getrocknet und dann eingedampft. Dieser Eindampfrückstand (cis-2-/Benzyloxycarbonylamino/-cyclopentancarbonsäure)-
20 wird ohne weitere Reinigung verwendet.

Die trans-2-(Benzyloxycarbonylamino)-cyclopentancarbonsäure wird aus Äthanol kristallisiert. Ausbeute: 87 %. Schmelzpunkt: 144-146 °C.

Beispiel 20

25 Auf die in Beispiel 3 beschriebene Weise werden die in der Tabelle 9 aufgeführten N-substituierten cis- und trans-2-(Benzyloxycarbonylamino)-cyclopentan-carbonsäureamide hergestellt.

Tabelle 9

Schmelzpunkte, Ausbeuten und Analysenergebnisse der N-substituierten cis- und trans-2-(Benzyloxycarbonylamino)-cyclopentancarbonsäureamide

2-(Berzyloxycarbonylamino)-cyclopentansäure	Konfi- gur.	Schmp. C und Lsm.	Analyse C%	Ber./gef. H% N%	Ausbeute %	
-toluidid	cis	176-178 (Aethanol)	71,58 71,44	6,87 6,84	7,95 8,19	71,53
-p-chloranilid	cis	178-180 (Aethanol)	64,42 63,63	5,68 7,51	5,51 7,50	70,21
-p-toluidid	trans	181-183 (Methanol)	71,58 71,81	6,87 6,59	7,95 7,95	68,61
-p-chloranilid	trans	198-200 (Methanol)	64,42 64,68	5,68 5,75	7,51 7,99	65,74

Beispiel 21

Aus 12,92 g (0,1 Mol) cis-2-Aminocyclopentancarbonsäure wird auf die im Beispiel 8 beschriebene Weise cis-2-(Acetylamino)-cyclopentancarbonsäure hergestellt. Ausbeute: 11,35 g (66,3 %). Das aus Äther kristallisierte Produkt schmilzt bei 79-81 °C.

Analyse für $C_8H_{13}NO_3$

Berechnet: C 56,13 % H 7,65 % N 8,18 %

gefunden: C 55,95 % H 7,64 % N 8,24 %.

Beispiel 22

Ein Gemisch aus 11,21 g (0,1 Mol) 1-Cyclopentancarbonsäure und 32,15 g (0,3 Mol) Benzylamin wird 70 Stunden lang unter Stickstoffatmosphäre am Rückfluß gekocht. Das überschüssige Benzylamin wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wird mit 100 ml Benzol und 100 ml 5 %-iger Salzsäure versetzt und gründlich geschüttelt. Nach Trennung der Phasen wird die salzsaure Phase eingedampft und der Rückstand aus einem Äthanol-Äther-Gemisch

umkristallisiert. Auf diese Weise werden 2,1 g trans-2-(Benzylamino)-cyclopentencarbonsäurebenzylamid-hydrochlorid erhalten, das bei 175-177 °C schmilzt.

Analyse für $C_{20}H_{25}N_2OCl$

Berechnet: C 69,65 % H 7,31 % N 8,12 % Cl 10,28 %

gefunden: C 69,26 % H 7,32 % N 7,99 % Cl 10,23 %.

Aus dem benzolischen Extrakt werden durch Umkristallisieren aus Benzol 1,2 g 1-Cyclopentencarbonsäure-benzylamid gewonnen. Schmelzpunkt: 112-114 °C.

Analyse für $C_{13}H_{15}NO$

Berechnet: C 77,57 % H 7,51 % N 6,96 %

gefunden: C 77,57 % H 7,73 % N 6,91 %.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☒ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.